

Guide pratique du diabète

5^e édition

A. Karamanlis

A. Grimaldi

F. Andrieu, F. Bouquet, O. Barrot

C. Clugère, M. Héron, S. Jeannin

H. Maddox, C. Lachon



Guide pratique du diabète

Chez le même éditeur

Dans la collection Médiguides :

Guide pratique d'implantologie, par P. Goudot et J.-P. Lacoste, 2013, 248 pages.

Guide pratique de la consultation en pédiatrie, par J. Valleteau de Moulliac, J.-P. Gallet et B. Chevallier, 2012, 504 pages.

Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires, par A. Cohen-Solal et F. Carré, 2009, 173 pages.

Guide pratique de dermatologie, par D. Wallach, 3^e édition, 2007, 360 pages.

Guide pratique de la consultation en gériatrie, par L. Hugonot-Diener, 2^e édition, 2007, 176 pages.

Autres ouvrages :

51 ordonnances alimentaires, par L. Chevallier, Collection Les incontournables, 2008, 272 pages.

Le pied diabétique, par G. Ha Van, Collection Abrégés de Médecine, 2008, 201 pages.

Nutrition de la personne âgée, par M. Ferry, *et al.* 4^e édition, Collection Abrégés de Médecine, 2012, 336 pages.

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, 2^e édition, Collection Abrégés connaissances et pratique, 2011, 544 pages.

Éducation thérapeutique, par D. Simon, P.-Y. Traynard, F. Bourdillon, A. Grimaldi, Collection Abrégés de Médecine, 2013, 400 pages.

Diététique et nutrition, par M. Apfelbaum, M. Romon et M. Dubus, Collection Abrégés de Médecine, 2009, 516 pages.

Pharmacie clinique et thérapeutique, par l'Association Nationale Des Enseignants De Pharmacie Clinique et F. Gimenez, 2008, 1344 pages.

Psychologie pathologique, par J. Bergeret *et al.*, 11^e édition, Collection Abrégés de Médecine, 2012, 368 pages.

Guide pratique du diabète

Agnès Hartemann

Professeur des universités, chef du service de diabétologie,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

André Grimaldi

Professeur émérite de l'université Pierre-et-Marie-Curie,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Avec la collaboration de :

F. Andreelli, F. Bosquet, O. Bourron,

C. Ciangura, M. Halbron, S. Jacqueminet,

N. Masseboeuf, C. Sachon

5^e édition



**ELSEVIER
MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

À tous nos aînés dans la spécialité
Les auteurs

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2013, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-71433-7

ISBN epub : 978-2-294-73576-9

Remerciements

Ont également collaboré à la rédaction de ce livre :

Magalie BAUDOT, diététicienne

Georges HAVAN, médecin podologue*

Michèle LECLAIRE, secrétaire médicale*

Patricia PREISS, ex-directrice de l'Association française des diabétiques

Danièle VAUTHIER, obstétricienne*

Je tiens à remercier de Dr Claudine GOLDGEWICHT

pour la pertinence de ses suggestions et de ses critiques,

pour la première et la deuxième édition.

Pr André GRIMALDI

Professeur émérite de l'université Pierre-et-Marie-Curie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Liste des auteurs

Fabrizio Andreelli, professeur des universités, service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

François Bosquet, praticien hospitalier, diabétologue, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Olivier Bourron, maître de conférences universitaire et praticien hospitalier, service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Cécile Ciangura, praticien hospitalier, diabétologue, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

André Grimaldi, professeur émérite de l'université Pierre-et-Marie-Curie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Marine Halbron, praticien hospitalier, médecin généraliste, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Agnès Hartemann, professeur des universités, chef du service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Sophie Jacqueminet, praticien hospitalier, diabétologue, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Nathalie Masseboeuf, diététicienne, cadre de santé, groupe hospitalier Créteil.

Claude Sachon, praticien hospitalier, diabétologue, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Préface de la cinquième édition

« *Le savoir n'est pas difficile, seule sa mise en pratique l'est.* »

Proverbe chinois

C'est avec grand plaisir que je réponds à la demande amicale d'André Grimaldi et d'Agnès Hartemann de préfacer cette cinquième édition de leur désormais fameux *Guide pratique du diabète*.

Préface : « avant-propos que l'on met en tête d'un livre pour *donner quelques indications nécessaires au lecteur ou pour le prévenir favorablement* », nous dit le Dictionnaire de l'Académie française.

« *...le prévenir favorablement* » : est-ce encore bien nécessaire pour cet ouvrage qui en est à sa cinquième édition ? Comme vous pourrez le constater, les illustres préfaciars qui m'ont précédé dans cet exercice ont déjà amplement rempli ce rôle. Ils ont parfaitement souligné les qualités de ce « *Guide* » qui associe la pertinence de l'argumentaire scientifique soigneusement mis à jour à chaque édition, la longue expérience de cliniciens experts dénués de tout dogmatisme et le souci permanent tout au long de ces pages de fournir un outil clair, éminemment « *pratique* » d'accompagnement au quotidien des patients diabétiques. On perçoit dans ce vade-mecum pour le praticien, le fruit des longues années de pratique du soin, de la prévention et de l'éducation thérapeutique de l'équipe de la Pitié-Salpêtrière. Les diabétologues, et en particulier cette équipe, ont été des pionniers dans cette approche globale des patients atteints de maladies chroniques. Vous trouverez dans ce *Guide pratique du diabète* le vrai sens de « *guide* »... celui « qui conduit, accompagne et montre le chemin » de façon concrète, non académique, sur le terrain ! A côté de la nécessaire qualité des connaissances pour alimenter le « savoir », est présent à chaque chapitre le souci de coller au « savoir faire ». Celui traitant du pied diabétique, qui occupe vingt pages de ce guide, témoigne de façon exemplaire de l'attention des auteurs à respecter ces principes didactiques.

Quant à « *...donner quelques indications...* » ? : ayant souligné comme les autres préfaciars les qualités intrinsèques de ce guide, que puis-je apporter de plus à ses futurs utilisateurs ? Impliqué depuis de nombreuses années dans la lutte contre le tabagisme, il me semble utile de mettre en exergue les *liens spécifiques du tabagisme avec le diabète et l'importance de sa prise en charge*.

Ce guide rappelle bien que, comme chez tout fumeur, c'est un arrêt total et définitif du tabagisme qu'il faut viser chez un sujet diabétique. Mais cet objectif est d'autant plus impératif que le tabagisme représente pour lui un facteur très particulier :

- d'une part, encore très présent chez les sujets diabétiques, ce facteur augmente de façon déterminante le risque absolu de complications cardiovasculaires ;
- d'autre part, moins connu est le fait que le tabagisme induit une insulino-résistance. Bien que leur poids soit en moyenne inférieur à celui des non-fumeurs, les fumeurs ont un rapport taille/hanches pathologique et un risque accru de survenue de troubles du métabolisme glucidique. Ainsi, fumer augmente le risque d'intolérance aux hydrates de carbone, de syndrome métabolique et de survenue du diabète. Le risque relatif de devenir diabétique pour un fumeur est en moyenne de 1,44 par rapport à un non fumeur et proportionnel au nombre de cigarettes fumées. Il existe également une relation entre le niveau d'HbA1C et l'importance et la durée du tabagisme.

Aussi, l'arrêt de la consommation de tabac reste une priorité absolue chez tout diabétique. La démarche pratique est la même que chez les autres fumeurs, basée sur une collaboration étroite entre le fumeur et son médecin. Il faut *en pratique* :

- prendre impérativement en compte la présence de ce tabagisme et préciser ses caractéristiques (ancienneté, dépendance, tentatives antérieures d'arrêts, type d'aide déjà engagée, circonstances des rechutes, motivation pour arrêter, etc.) ;
- que chaque fumeur soit fermement convaincu d'arrêter de fumer, au travers d'une information claire, précise et personnalisée sur les risques de son tabagisme et les bénéfices à attendre d'un sevrage ;
- qu'il lui soit proposé une aide spécifique, avec les outils d'aide au sevrage tabagique ayant fait la démonstration de leur efficacité ;
- qu'il accepte un suivi, souvent nécessairement médicalisé, pour accompagner de la façon la plus efficace possible l'arrêt total de consommation et optimiser la prévention de rechutes.

Arrêter de fumer est pour un sujet diabétique l'une des mesures de prévention des complications macro et micro vasculaires parmi les plus efficaces. Elle doit être mise en œuvre le plus tôt possible. Il est souhaitable de mettre à profit le grand nombre de contacts avec des acteurs de santé et l'environnement privilégié d'éducation thérapeutique dont bénéficient les sujets diabétiques pour optimiser les possibilités de sevrage. Apprendre à aborder ce facteur et à le prendre en charge efficacement doit être le souci de tous ces acteurs. On sait à présent que dire seulement au patient d'arrêter de fumer ou attendre passivement qu'il soit motivé pour le faire, est en pratique inefficace. L'addiction à cette drogue dure qu'est le tabac nécessite chez une majorité de fumeurs une prise en charge médicalisée. La formation initiale de la plupart des médecins en exercice a été absente sur ce sujet. Se former au sevrage tabagique et agir est ici essentiel et à la portée de nous tous.

Préface de la quatrième édition

André Grimaldi et son équipe ont construit une grande école de diabétologie. Leur expertise, leur engagement les inscrivent en droite ligne avec les bâtisseurs de la clinique moderne du diabète en France : Maurice Dérot, Jacques Mirouze et Georges Tchobroutsky. C'est donc avec impatience et grand intérêt que nous attendions de découvrir la nouvelle édition de leur *Guide pratique du diabète*, incontournable ouvrage pour tout professionnel de santé engagé dans le traitement de cette maladie chronique. Il s'agit bien d'une « nouvelle » édition complétée des conceptions et des recommandations les plus récentes, éclairée d'une expérience clinique qui s'est enrichie, développée et approfondie.

Un « guide pratique » ? Nous voici, en effet, guidés dans la diversité et la complexité des situations cliniques, conduits par les nouveaux concepts physiopathologiques et les innovations techniques et pharmacologiques. Pas de fioriture : une question pertinente, une solution pragmatique, une pensée claire. Pas d'oubli, pas d'évitement. Pas d'affirmation péremptoire, acceptation des limites des connaissances, mise en perspective. Chaque problème trouve ici son expression et sa formulation dans le contexte de la pratique quotidienne. On croit une question oubliée, la voici peu après traitée. Pas d'hospitalocentrisme, pas de diabétocentrisme, chaque médecin trouvera son compte. Le pragmatisme et la précision des conseils de prise en charge, qu'il s'agisse du maniement des médicaments ou de la prise en charge des complications, par exemple podologiques, sont remarquables. Ainsi, le « Guide pratique » tient sa promesse : nous disposons d'un « mode d'emploi » pour faire face, pour agir. Mode d'emploi « médical » mais également mode d'emploi pour le patient lui-même que l'on saura conseiller grâce à la masse d'informations médicales et sociales qui lui sont destinées.

Mais cet ouvrage va bien au-delà d'une somme de recommandations bien ordonnées. L'incontournable *evidence-based medicine*, forte de sa justification scientifique, médicale et économique, est sous-jacente à chaque étape de la démonstration : c'est une force. Mais elle se complète d'une question essentielle, celle de la *pertinence* clinique des recommandations et des pratiques, celle de modalités pratiques de leur application, celle de leur adaptation à l'individu ou plus exactement à la personne. Pas de langue de bois, on sait qu'André Grimaldi ne la pratique guère : il ne s'agit pas de formuler des recommandations bien pensantes mais d'affirmer l'impérieuse nécessité de l'adaptation individuelle. C'est là une « marque de fabrique » des quelques équipes qui, comme celle d'André Grimaldi, ont su placer comme principe fondamental de compléter l'approche scientifique et médicale moderne des maladies quantitatives d'une réflexion sur la maladie chronique en tant qu'adaptation. Expliquons-nous : la médecine des maladies métaboliques telles que le diabète est basée sur des définitions quantitatives populationnelles (le seuil de glycémie ou d'IMC) et sur des

essais sur de larges cohortes. Sans ces données, sans cette approche, la médecine moderne n'existerait pas. Mais le médecin n'a pas affaire à une population, il est face à un individu qui se situe en un point éminemment variable et évolutif par rapport à l'espace décrit par les études populationnelles (épidémiologies descriptives, essais randomisés, etc.). Instruit par la science, le médecin pratique en artisan, fait du sur-mesure. Il intègre deux dimensions majeures de la maladie chronique : (a) une évolution qui dépend de déterminants comportementaux (alimentation, sédentarité) et environnementaux ; (b) une situation évolutive dont les traitements impliquent des actes techniques et des modifications des modes de vie. C'est fondamentalement un problème de gestion durable de la contrainte et de l'astreinte : le médecin est durablement au service d'une personne fragilisée dont il cherche à réduire la vulnérabilité, tout en ayant pour objectif de renforcer l'autonomie par rapport au système médical. Ce double mouvement est central dans la prise en charge de la maladie chronique. Il implique un changement radical de paradigme qui va bien au-delà du transfert de compétences vers le patient. D'où l'importance des dimensions psychologiques et sociales. D'où la nécessité d'introduire l'éducation thérapeutique dont l'équipe d'André Grimaldi est experte. D'où les réflexions sur les positions, voire les postures, médicales. D'où la qualité première de cet ouvrage : maintenir une exigence scientifique et médicale sans transformer subrepticement la clinique en une application abrupte de pratiques normées. Primauté de l'individu, de l'autonomie.

Arnaud Basdevant

Préface de la troisième édition

Le Guide pratique du diabète d'André Grimaldi est devenu un classique. Le corps de l'ouvrage, son style, les principales idées qui en organisent le raisonnement et la démarche ont été conçus avec la première édition, il y a une dizaine d'années. Le choix fait dès le départ par André Grimaldi d'une adaptation régulière de son livre aux évolutions à la fois de la science et de ses propres idées sur la prise en charge du patient diabétique, sans pour autant en changer l'esprit éditorial, justifie qu'on puisse à mon sens parler d'un classique avec cette troisième édition.

Je voudrais reprendre, avec l'éclairage du recul, quelques commentaires des préfaces antérieures. Marcel Legrain insistait sur l'homogénéité de pensée et la clarté d'exposition de ce guide. Ces qualités restent intactes. Je préfère de loin un ouvrage comme celui-ci, écrit par une seule personne et son équipe, à des traités peut-être plus ambitieux mais finalement moins réussis qui juxtaposent des chapitres issus d'auteurs et d'écoles de pensées différents. Ces grands traités multi-auteurs ont sans doute un intérêt académique, ils font penser à des leçons magistrales en amphithéâtre données dans différentes universités par des professeurs très différents et comme réunis ensemble dans le livre. C'est bien, c'est polyphonique, mais c'est aussi parfois un peu cacophonique. Pour le praticien, qui veut une référence pratique pour prendre en charge tel patient singulier, ces grands traités multi-auteurs sont à mon sens de moindre utilité que le *Guide pratique du diabète* d'André Grimaldi.

Joël Ménard, dans sa préface à la seconde édition, écrivait fort justement que ce livre pourrait presque être écrit à la première personne : « Je fais ceci, je conseille cela... » C'est exactement de ce compagnonnage dont le praticien a besoin, à une condition bien sûr : la qualité d'expertise clinique de l'auteur. André Grimaldi connaît bien la littérature scientifique, il excelle à y faire le tri entre l'important et l'éphémère, chacun sait d'autre part qu'il est un grand clinicien de terrain, concrètement confronté chaque jour, en salle dans son service ou en consultation, à la réalité clinique du soin. Il a, comme l'écrivait Joël Ménard, décidé dans ce guide de proposer ses choix, d'expliquer sa manière de soigner. Le lecteur non spécialiste, étudiant, médecin généraliste... ferait bien de s'en inspirer. Le lecteur spécialiste pourra bien sûr, à tort ou à raison, discuter tel ou tel choix de ce guide. Qu'il fasse alors part de ses remarques à André Grimaldi. Il est friand de ce type de débat. Il sait les mener, il est la plupart du temps convaincant mais il sait aussi se laisser convaincre. C'est ainsi que ce guide s'est amélioré au fil des éditions successives et continuera de le faire.

On parle souvent des recommandations officielles pour servir précisément de guide de bonne pratique aux praticiens. Plus ou moins anonymes, souvent fruits de compromis obscurs entre quelques-uns, ces recommandations officielles traquent dans leur style – « Il convient... », « Il ne faut pas... » – la démarche

quelque peu bureaucratique qui préside à leur élaboration. Ces recommandations officielles sont sans doute utiles, certaines sont d'ailleurs bonnes, mais d'autres franchement mauvaises. Comment le praticien peut-il faire le tri ? Je préfère donc clairement un guide pratique comme celui-ci : les conseils sont précis, personnalisés, appuyés à la fois sur la science et une longue pratique. Il s'agit clairement de conseils et non pas de consignes, à adapter à chaque patient singulier. Il ne s'agit pas d'un carcan plus ou moins obligé, il s'agit de la bonne manière d'aider le praticien à mieux soigner.

Le diabète, de type 1 ou de type 2, est une maladie fréquente et grave. Les progrès scientifiques, en 10 ans, sont considérables : les insulines humaines des années 1990 ont été remplacées par les analogues, de nouveaux hypoglycémifiants oraux sont disponibles, de nouveaux syndromes comme le syndrome métabolique sont l'objet de discussions passionnées, de nombreuses grandes études cliniques ont permis de mieux cerner la place des traitements, non seulement hypoglycémifiants mais aussi à visée cardiovasculaire... De manière générale, les exigences des médecins se sont accrues : on veut plus qu'avant normaliser HbA1c, lipides, pression artérielle, etc. C'est, en réalité, qu'on a les moyens de le faire, mieux qu'autrefois.

Cette troisième édition du *Guide pratique du diabète* d'André Grimaldi prend évidemment ces progrès en compte, mais en restant fidèle à l'esprit du livre : André Grimaldi et son équipe nous disent comment ils ont personnellement intégré ces progrès techniques dans leur pratique, pour concrètement soigner au plus près chaque personne présentant un diabète, en fonction du contexte, de l'état médical du patient, de sa personnalité, de son environnement, etc.

Qu'André Grimaldi soit remercié pour cette démarche.

Bernard Charbonnel

Préface de la deuxième édition

Un exercice médical de qualité est aujourd'hui indissociable d'une maîtrise de l'information et de son analyse critique. Plus les connaissances augmentent vite, plus il est nécessaire de faire un choix, afin de bien comprendre le niveau de preuve donné par telle ou telle affirmation, telle ou telle observation, telle ou telle étude. Les vecteurs de l'information ainsi analysée sont de plus extrêmement nombreux : réunions professionnelles, journaux professionnels, sites Internet, enregistrements et livres. Dans ce contexte, c'est un grand plaisir pour moi, et un grand honneur, d'écrire une préface à un livre de la qualité de celui rédigé par André Grimaldi et ses collaborateurs.

Le livre représente, à un moment donné, la synthèse faite par un professionnel de sa pratique, de ses connaissances et de ses jugements de valeur. Puisque la pratique est importante pour écrire un livre, de manière naturelle se place le parallélisme entre la première préface du livre d'André Grimaldi, écrite par Marcel Legrain, et la préface de cette deuxième édition. Marcel Legrain rappelle qui a été Maurice Dérot et ce que celui-ci lui a apporté. Il illustre ainsi le rôle fondamental du « modèle » en médecine. Le compagnonnage est la base de l'apprentissage de cet artisanat que reste, par beaucoup d'aspects, l'exercice médical. C'est avant tout parce que nous avons vu exercer un soignant que nous admirons, que, consciemment et inconsciemment, nous tentons de répéter les habitudes qu'il tentait peut-être de nous donner, en ayant bien sûr l'impression de n'être qu'en partie compris. Il est donc normal que l'auteur de la deuxième préface salue d'abord l'auteur de la première, Marcel Legrain, dont il a vu se déployer l'attention bienveillante auprès des malades et dont il a appris, avec plaisir et pour toujours, un enseignement structuré et vivant des étudiants.

Dans ce contexte de transfert des pratiques et des connaissances par la lecture, André Grimaldi a su expliquer dans ce livre ce qu'il réussit tous les jours. Le médecin moderne doit avoir assimilé de nombreux concepts physiopathologiques et pouvoir les transcrire, dans un deuxième temps, en la réalisation logique de tests diagnostiques adaptés au problème et en des choix thérapeutiques individualisés. La connaissance théorique est indispensable, mais c'est la pratique répétée, améliorée sans cesse qui permet de progresser. Pour transmettre aux autres ce progrès, la réflexion et l'esprit de synthèse qui sont nécessaires à l'écriture d'un livre n'ont pas manqué à André Grimaldi.

Certains s'étonneront, au moment où prolifèrent les recommandations d'experts pour la pratique clinique, de voir un médecin isolé se lancer avec quelques partenaires dans l'aventure de décrire toutes les situations susceptibles de concerner un diabétique au cours de sa vie et de proposer au cas par cas ses solutions. Finalement, le livre pourrait presque être écrit complètement à la première personne : « Je fais ceci... Je fais cela... Je conseille ceci... Je conseille cela... » Choquant diront certains, à un moment où un style très neutre permet

de masquer derrière la recommandation d'un groupe d'experts leurs multiples divergences et la multiplicité des situations individuelles des personnes malades. En réalité, il ne faut surtout pas croire que les recommandations officielles pour la pratique clinique soient écrites exclusivement selon une analyse fine et exhaustive de la littérature médicale basée sur le niveau de preuve. Il est certes facile de faire la hiérarchisation des contributions apportées par les cas cliniques successifs, les études cas-contrôle, les études de cohorte, les essais thérapeutiques randomisés ou les méta-analyses. Mais lorsque tous les résultats de ces techniques sont regroupés, il y a de toute façon, à un moment ou à un autre, un élément d'appréciation subjectif de la valeur des résultats ainsi décorés. Ce jugement de valeur ne peut être valable que s'il est émis par ceux qui testent quotidiennement auprès des malades la vie réelle. Ceux-ci savent que rien n'existe jamais comme décrit dans les essais thérapeutiques. Les paramètres sociaux et psychologiques, les différences génétiques peuvent modifier l'application à l'individu des résultats globaux des études les mieux codifiées. Le transfert du résultat des études dans la vie réelle des malades est un peu imprévisible, quelle que soit la valeur du médecin. Comme le lecteur le découvrira avec plaisir, chacun des chapitres du livre d'André Grimaldi permet d'avoir un socle physiopathologique, une pratique et leur traduction en termes simples sur le soin des malades. L'expérience clinique étendue de l'auteur et celle de ses collaborateurs permettent de trouver facilement une réponse aux questions que se pose celui dont la vie de tous les jours n'est pas faite exclusivement du soin des diabétiques. Parmi les multiples articles disponibles et les multiples recommandations, André Grimaldi a fait un choix. Il explique sa manière de soigner les malades. Il a fait sa propre sélection et la propose à ses lecteurs.

N'oublions pas que le contenu n'est pas le seul paramètre à envisager. La forme compte beaucoup. Le livre a bien sûr sa place dans les méthodes d'accès à l'information. Bien édité, bien présenté, il permet un accès facile à un texte dont l'origine est garantie. La neutralité vis-à-vis des différentes forces économiques est ici certaine. Associé aux revues et à l'Internet, le livre peut aider à tout moment celui qui chaque année suit 30 à 50 diabétiques, en donnant un accès facile à la réflexion de celui qui en soigne chaque année 300 à 500, ou plus.

Je souhaiterais terminer cette préface en élargissant le champ de la santé publique. Dans son livre, André Grimaldi présente à juste titre le problème du diabète non insulino-dépendant comme un problème de santé publique parce que cette condition pathologique est fréquente et parce que la maladie est longue et sévère dans ses complications. Je voudrais insister sur deux autres aspects importants qui font du diabète un problème de santé publique indépendant des nombres et de la gravité. Les habitudes alimentaires des Français et leur capacité à faire de l'exercice physique évoluent en permanence sur des décennies successives. Parce que la nourriture est l'un des grands marchés mondiaux, elle est bien sûr l'objet de forces puissantes de marketing. Toutes les incitations existent pour faire manger plus : la taille du marché est fonction de l'activisme des consommateurs, réactivé par la publicité. Il faut donc créer des forces de marketing qui nous conduisent à manger mieux, plutôt que manger plus, et ceci à un prix abordable pour tous. Ce n'est pas simple. L'offre qui est faite, en particulier lorsque la nourriture est rapide et peu coûteuse, peut cumuler l'excès de calories, l'excès de

graisses saturées, l'excès de sel. Si l'on sait que derrière l'industrie agroalimentaire entrent en jeu tous les aspects du commerce international des aliments, on voit pour quelles raisons le diabète est un problème mondial de santé publique. Le facteur favorisant majeur du diabète de type 2, l'excès de poids, est fortement dépendant du marché international de la nourriture. L'éducation à la santé risque de ne pas être suffisante dans sa forme un peu trop didactique, voire roborative, et dans ses attitudes d'interdictions. C'est probablement plus le marketing de produits sains et diversifiés qui peut faciliter la prévention de l'excès de poids et donc la prévention du diabète. Il faudrait y ajouter la touche de méfiance nécessaire vis-à-vis de certaines allégations de santé. La recherche d'un profit financier est une composante trop fréquente des problèmes dits de santé publique. Elle est présente ici, responsable, voire coupable, du risque d'augmentation de la prévalence de la maladie dans une population vieillissante.

Un autre aspect sociétal et culturel de la prévention du diabète est la nécessité d'un exercice physique d'intensité suffisante. Cette approche peut mettre en jeu la politique de sport à l'école, les propositions faites par les maires et les conseils généraux pour faciliter l'accès aux installations sportives. Il y a aussi des choix de société entre regarder le sport à la télévision ou pratiquer le sport. Le médecin, l'infirmière, la diététicienne, le kinésithérapeute, le podologue et les divers spécialistes sont très importants pour soigner le diabète. La société est elle aussi très importante pour prévenir le diabète, en créant un environnement social qui soit favorable à la prise en charge par eux-mêmes de diabétiques bien éduqués, par la promotion de certains comportements.

Un autre aspect très particulier de la prise en charge des diabétiques est la qualité de l'organisation d'ensemble du système de soins. Les assistantes sociales, les éducateurs ont un rôle à jouer. Les aides à domicile sont importantes pour la prise en charge des diabétiques à un certain moment de leur vie. Il faut donc que le diabétique et sa famille sachent circuler dans le système de soins. L'information qui est donnée actuellement est opaque et relève plus des compétitions entre professionnels que d'une logique « patient ». Cette logique « patient » doit remplacer la logique « client ». Les personnes malades sont mal renseignées. Elles ne sont pas responsabilisées. Il s'agit là d'un domaine où les progrès peuvent être énormes. Ils sont parfois délégués au mot magique de « réseau ». Les réseaux ne doivent pas être des organisations opportunistes, ayant pour objectif essentiel de mieux se répartir le gâteau des soins remboursés. Le réseau est essentiellement une ouverture volontariste des soignants les uns vers les autres, vers les malades et vers la population. Leur création posera bien sûr le problème d'un choix entre le remboursement à l'acte et la capitation. Pour les maladies chroniques, il n'est pas impossible qu'en quelques années, on se rende compte que les inconvénients réels du paiement à l'acte l'emportent sur les inconvénients possibles de la capitation. Espérons que les résultats obtenus par les réseaux feront l'objet d'un chapitre complet, lors de la troisième version de ce livre !

En attendant, dans la vie de tous les jours, face aux multiples questions que peut poser un diabétique, le soignant peut consulter en toute confiance le livre d'André Grimaldi. Les analyses sont complètes et les conclusions sont sages.

Préface de la première édition

L'amicale confiance du professeur Grimaldi, dont témoigne sa proposition de rédiger cette préface, m'a remis en mémoire l'accueil reçu et l'exemple fourni par le professeur Maurice Dérot dans le cadre de mes fonctions d'interne dans son service, en 1949, à l'Hôtel-Dieu de Paris : délicatesse, conscience professionnelle, exigence scientifique. Grâce à sa confiance, je découvrais dans la joie une double activité médicale passionnante : la prise en charge du diabète et le combat contre l'insuffisance rénale aiguë. Ni le patron chevronné ni le jeune interne ne prévoyaient à l'époque le remplacement définitif de la fonction rénale par les méthodes de dialyse et de transplantation. Pourtant, 20 ans plus tard, le combat contre l'insuffisance rénale chronique terminale du diabétique liait dans une amicale collaboration les services de diabétologie et de néphrologie du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière. Merci mon cher patron de m'avoir ouvert la voie, merci chers amis diabétologues pour la richesse d'un combat partagé.

Ce « guide » se définit, à juste titre, comme « pratique », ce qui ne veut pas dire simpliste. Les exposés frappent par leur clarté. Ils sont conçus au service du patient dans le cadre d'une politique de soins homogène, constamment rappelée au cours de l'ouvrage. Ce travail collectif se veut le guide de référence utile à tous ceux qui sont engagés dans la « longue marche » du contrôle du diabète. Il met en exergue l'essentiel du traitement curatif et préventif sous la forme de conduites à tenir face aux diabètes insulino- et non insulino-dépendants et à leurs multiples complications, hélas, encore trop fréquentes. Un compliment tout particulier doit être porté pour la lucidité et l'utilité de très nombreux « encadrés », véritable synthèse du guide. Bravo aussi pour n'avoir pas écarté de l'analyse le pourquoi des troubles, la genèse des désordres métaboliques et des lésions anatomiques avec la part du connu et de l'inconnu... Sémiologie, thérapeutique, prévention, physiopathologie sont compagnons de voyage à travers une rédaction particulièrement explicite. Le but est clair ! Que patients, généralistes, diabétologues, spécialistes divers, médecins et non-médecins prennent la route commune derrière une même bannière : « Diabétique je le suis, actif et bien portant je peux l'être. Je traite mon diabète en me faisant plaisir. »

Cet objectif n'exclut ni la complexité des problèmes ni la fréquence, encore trop grande, des échecs. Bien au contraire, le guide les explicite pour mieux les combattre. Comment garantir la réalité et la qualité de l'autocontrôle glycémique ? Comment faire respecter la répartition des apports glucidiques, le bon choix et la durée de l'activité physique ? Fond d'œil, protéinurie, à quel rythme sont-ils contrôlés ? Le médecin, scientifique, analyse avec curiosité les résultats des dosages des diverses fractions lipidiques – pourquoi pas – mais le médecin, clinicien, regarde-t-il les pieds trop serrés dans des chaussures dont l'esthétique appelle l'ischémie... ?

Comment faire jouer au mieux l'orchestre en charge de la symphonie du diabète ? Patient, généraliste, diabétologue, ophtalmologue, néphrologue, podologue, psychologue, sociologue... qui dirige ? Le patient, le diabétologue, le généraliste... ou personne ! Le podologue face à certains désastres lève parfois la tête et ouvre la bouche pour convaincre qui ? Notre système de soins est-il bien adapté à un objectif de durée exceptionnelle et de grande complexité ? Comment en France soigner mieux le million de diabétiques connus et comment prendre en charge les 500 000 qui s'ignorent ?

Les coauteurs de ce livre, fortement motivés, collaborent au sein d'un réseau ville-hôpital. Quels en sont les avantages, les limites, les manques éventuels pour le patient comme pour les soignants ? Faut-il maintenir le système actuel avec la liberté totale du choix du patient ou coordonner les soins de façon plus contraignante, avec l'espoir d'offrir une médecine de meilleure qualité ? Quelle structure de soins faudrait-il privilégier dans l'avenir ? Comment ? À quel prix ? Réponse dans un chapitre supplémentaire... de la prochaine édition.

Dès maintenant, bravo à tous les auteurs pour cette analyse lucide des règles de la délivrance du meilleur soin au diabétique. Un grand merci.

Marcel Legrain



Avant-propos

L'objectif de ce livre est d'approfondir la réflexion à partir de toutes les données disponibles. Notre réflexion est aussi nourrie de notre expérience personnelle tant en tant que soignant qu'en tant que responsable de formation continue des médecins. Mais une expérience personnelle ne peut avoir de valeur que si elle est nourrie par les études et synthèses publiées ici et là. Elles sont nombreuses, et la veille documentaire à laquelle nous nous sommes soumis depuis de nombreuses années au sein du centre de documentation de l'Unaformec nous a permis d'en prendre connaissance. Nous citerons largement nos sources pour permettre au lecteur de s'y reporter. Certaines étant souvent des synthèses que nous avons eu l'occasion de réaliser, le lecteur y trouvera les références de base.

Les auteurs

Le diabète, un problème de santé publique

- Le diabète non insulino-dépendant (type 2) est une maladie en expansion. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à la sédentarité et au surpoids des populations.
- On compte 20 millions de diabétiques aux États-Unis, contre 3 millions en France.
- Le coût de la maladie va croissant : aux États-Unis, plus de 40 % des dialysés sont diabétiques ; en France, plus de 20 %.

On compte en France environ 4 % de diabétiques connus (soit 2 500 000), auxquels il faut ajouter 300 000 à 500 000 qui s'ignorent. L'augmentation est de 5 % par an. Le nombre de diabétiques est évalué à 40 millions en Europe, à 20 millions aux États-Unis et à 250 millions dans le monde.

En fait, ces chiffres recouvrent **deux maladies bien différentes** :

- **le diabète insulino-dépendant, ou diabète de type 1**, survenant le plus souvent avant l'âge de 20 ans, représentant 5 à 10 % des diabètes ;
- **le diabète non insulino-dépendant, ou diabète de type 2**, survenant le plus souvent dans nos régions après 50 ans et représentant environ 90 à 95 % des diabètes.

C'est le diabète non insulino-dépendant qui pose un problème de santé publique, car sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés. Mais cette maladie de pléthore n'épargne pas les pays sous-développés où le diabète non insulino-dépendant atteint parfois une prévalence de 20 à 30 % en raison d'une prédisposition héréditaire, associée à une modification rapide du mode de vie caractérisée par une urbanisation brutale allant de pair avec une sédentarisation et une alcoolisation des populations.

Le diabète est responsable d'un taux élevé de complications dégénératives représentant le principal coût financier de la maladie.

En France, 37 % des nouveaux dialysés sont diabétiques (soit en France 3000 nouveaux dialysés par an). Ce taux dépasse 50 % aux États-Unis et dans les pays scandinaves et atteint 40 % en Alsace et dans l'île de la Réunion. Environ 70 % des diabétiques dialysés sont en fait des diabétiques non insulino-dépendants (de type 2) insulino-traités.

Le diabète reste la première cause médicale de cécité avant 50 ans dans les pays industrialisés (après 50 ans, le diabète vient après le glaucome et la dégénérescence maculaire sénile et vient après le trachome dans les pays sous-développés). On comptabilise chaque année 500 à 1000 cas de cécité en France liés au diabète. On estime que 2 % des patients diabétiques deviendront aveugles.

Dix pour-cent des diabétiques subiront un jour une amputation d'orteil, de pied ou de jambe et 4 patients diabétiques amputés sur 5 sont en fait des diabétiques de type 2. Le taux annuel en France d'amputation liée au diabète se situerait autour de 10 000. Près de 25 % des jours d'hospitalisation pour diabète sont en effet dus à des problèmes podologiques avec des durées moyennes d'hospitalisation fort longues, autour de 30 j.

Il y a 12 000 hospitalisations par an pour infarctus du myocarde en France, 50 % des patients diabétiques meurent d'insuffisance coronaire et 20 à 25 % des angioplasties et pontages coronaires sont réalisés chez des patients diabétiques.

Finalement, le diabète est la quatrième cause d'hospitalisation et de décès. Il représente 4 % du budget santé de la nation. Son coût est estimé à 8 milliards d'euros, pour moitié coût direct et moitié coût indirect. Il est plus parlant encore pour le clinicien de dire qu'une amputation de jambe équivaut au salaire de deux infirmières à plein-temps pendant un an.

Or, en 1989, les représentants de l'OMS, des gouvernements européens et des organisations de malades, dont les représentants de la France, ont adopté dans le village de Saint-Vincent une déclaration rappelant les bonnes pratiques médicales diabétologiques et fixant pour objectif dans les 5 ans une réduction d'un tiers à la moitié des complications du diabète. En effet, plusieurs études ont montré de façon convergente que **la modification de l'organisation des soins visant à obtenir une formation des patients eux-mêmes permet de réduire de 50 à 75 % le taux des amputations.**

Pour en savoir plus

Diabète : données épidémiologiques françaises. Diabetes Metab 2000 ; 26 (hors-série).

Diabète sucré : prise en charge, traitement et recherche en Europe. La déclaration de Saint-Vincent et son programme. Adaptation française par le Conseil supérieur du diabète. Diabetes Metab 1992;18(5):329-77.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Resource utilization and costs of care in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1995;18(11):1468-78.

Épidémiologie et prise en charge des causes du diabète. Les données de l'Assurance-maladie. Diabetes Metab 2000;26(Suppl 6).

Grimaldi A, Hartemann A. Critères diagnostiques du diabète de type 2. Rev Prat 1999;49(1):16-21. Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Caisse nationale d'Assurance-maladie; octobre 1999.

Pugh JA, Medina RA, Cornell JC, Basu S. NIDDM is the major cause of diabetic end-stage renal disease : more evidence from a tri-ethnic community. Diabetes 1995;44(12):1375-81.

<http://www.invs.sante.fr/>

Fagot-Campagna A, et al. Que retenir du bilan ENTRED 2007-2010 ? Med Mal Metab 2010;4(2):212-8.

Quand et comment diagnostiquer un diabète ?

- Il suffit de doser la glycémie à jeun !
- On compte en France environ 300 000 à 500 000 diabétiques qui s'ignorent. Le diagnostic est fait en moyenne avec un retard de 5 ans, parfois à l'occasion de complications.
- On doit donc dépister un diabète non insulinodépendant chez les personnes de plus de 40 ans ayant des facteurs de risque, en particulier une hérédité familiale, une obésité et/ou une répartition androïde des graisses, une HTA ou un bilan lipidique évocateur (HDL bas et triglycérides élevés). Ces caractéristiques sont celles du syndrome métabolique qui précède le diabète de type 2.

Le diabète est défini par **une hyperglycémie chronique** : une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l), ou encore une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) supérieure ou égale à 2 g/l, et ce à deux reprises.

Si le diabète est symptomatique (polyurie–polydipsie–amaigrissement), une seule glycémie supérieure à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée suffit à affirmer le diagnostic.

Les valeurs glycémiques indiquées ici correspondent à un dosage sur plasma veineux par la technique enzymatique spécifique de la glucose oxydase, avec une normale comprise entre 0,70 et 1,05 g/l.

Quand penser au diabète ?

Le syndrome cardinal diabétique comprenant une polyuro-polydipsie, une asthénie, un amaigrissement, une hyperphagie n'apparaît que pour des glycémies nettement supérieures à 3 g/l, responsables d'une forte glycosurie provoquant une polyurie osmotique entraînant à son tour une polydipsie. Il est caractéristique d'une hyperglycémie d'installation rapide, donc du diabète de type 1. L'insuline doit être débutée sans tarder.

Non exceptionnellement, c'est une infection cutanée ou urogénitale (balanite, mycose vaginale, cystite...) qui est l'occasion de découvrir le diabète.

Trop souvent, c'est une complication « dégénérative » qui conduit au diagnostic : plaie du pied, baisse de l'acuité visuelle, accident cardiovasculaire...

Cependant, le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. Tout au plus peut-on constater une discrète perte pondérale (de 1 à 3 kg) et une asthénie, mais le malade peut se sentir en parfaite forme physique.

Comment affirmer le diabète ?

Pour porter le diagnostic de diabète, point n'est besoin de doser l'insulinémie ou le peptide C ou les anticorps anti-îlots ou de demander une échographie ou un scanner du pancréas, même si ces examens sont parfois utiles pour l'enquête étiologique. S'il n'y a pas de symptômes, **le dosage répété de la glycémie à jeun suffit.**

La glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou supérieure à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée traduit en fait le risque de développer une rétinopathie. Le diabète est donc défini par ce risque.

La manière la plus efficace de dépister ce risque est l'hyperglycémie provoquée orale avec 75 g de glucose : une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l à la deuxième heure de l'HGPO prédit fortement le risque de rétinopathie. Mais il a été décidé de simplifier le dépistage en calculant la valeur glycémique à jeun qui correspondait le mieux (meilleur compromis entre sensibilité et spécificité) à la glycémie de 2 g/l à la deuxième heure de l'HGPO. C'est ainsi qu'a été fixé le **seuil glycémique à jeun de 7 mmol/l, soit 1,26 g/l**. Cette nouvelle définition entraîne un diagnostic par excès dans 20 % des cas environ et une absence de diagnostic par défaut dans 20 % des cas, mais sa simplicité et sa reproductibilité en font un outil de dépistage efficace. On espère ainsi dépister environ 40 millions de diabétiques méconnus dans le monde et 200 000 à 400 000 en France.

Pourquoi ne pas recourir au dosage de l'HbA1c pour définir le diabète ?

Le dosage de l'HbA1c, qui sert à définir les seuils et les objectifs thérapeutiques, devrait, dans une conception pragmatique, servir à définir le diabète. Il est actuellement possible aux États-Unis de diagnostiquer un diabète avec l'HbA1c : si celle-ci est supérieure ou égale à 6,5 %, on peut affirmer le diabète.

Cette technique a des avantages :

- Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.
 - Le dosage est plus reproductible d'un jour à l'autre.
- Et des inconvénients :
- Une hémoglobinopathie la rend non fiable.
 - Tout ce qui modifie la durée de vie des globules rouges (hémolyse, carence en fer...) peut la modifier.
 - Certains pays n'y ont pas accès.
 - Elle est moins sensible que la glycémie à jeun : en prenant le seuil de 6,5 %, on perd 30 % des personnes diagnostiquées avec la glycémie à jeun.

Elle n'est donc pas recommandée comme test de dépistage en France. Mais si une personne qui a les facteurs de risque du diabète de type 2 se présente avec une HbA1c supérieure ou égale à 6,5 % et n'a pas d'hémoglobinopathie ni d'anémie, on peut lui annoncer le diagnostic de diabète. Mais pour remplir la déclaration de maladie de longue durée (ALD 30), une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou supérieure à 2 g/l non à jeun va être nécessaire...

Les limites de la définition

Définition du diabète par l'OMS

Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), à deux reprises, est suffisante pour affirmer le diagnostic. Il n'y a pas lieu de demander une hyperglycémie provoquée orale.

La définition du diabète réduit donc la maladie à un signe biologique : l'hyperglycémie, en ne retenant que les valeurs à risque de rétinopathie. Cette définition de la maladie par le risque encouru a l'avantage de fixer l'objectif de prévention de la microangiopathie rétinienne : moins de 1,26 g/l avant les repas (cela correspond à une HbA1c de 6,5 %, valeur en deçà de laquelle il n'a pas été trouvé d'apparition ou d'aggravation de la microangiopathie au cours de l'étude prospective randomisée de Kumamoto).

Qu'en est-il du risque pour les autres complications de la maladie : néphropathie, neuropathie et surtout macroangiopathie ?

Les valeurs glycémiques seuils semblent identiques pour le risque de **glomérulopathie** et de **neuropathie**, encore que les personnes âgées pourraient avoir une vulnérabilité axonale à des glycémies moins élevées.

Les résultats des études internationales sur les seuils glycémiques à risque de **macroangiopathie** (athérosclérose) sont discordants. Le risque dépendrait en effet de l'existence ou non d'un syndrome d'insulinorésistance métabolique. En sa présence, même une hyperglycémie très modérée (supérieure à 1 g/l) comporterait un risque de survenue d'accident cardiovasculaire.

En ce qui concerne le **risque fœtal**, il est clair que les valeurs glycémiques retenues ne peuvent être les mêmes. La plupart des auteurs s'accordent pour considérer comme pathologique une glycémie à jeun supérieure à 0,95 g/l au cours de la grossesse.

Quelle est la signification de la zone intermédiaire entre les valeurs glycémiques normales et les valeurs glycémiques diabétiques, zone intermédiaire appelée « hyperglycémie à jeun non diabétique » ?

Voir chapitre 3.

Conduite à tenir lors de la découverte d'une hyperglycémie

Est-ce une urgence ?

Oui, si altération de l'état général (amaigrissement important, déshydratation, fièvre...) ou si syndrome cardinal avec cétose (trempier une bandelette,

Kéto-Diastix® ou Kéto-Diabur Test®, dans l'urine). A fortiori si acidocétose (nausées, vomissements, douleurs abdominales, polypnée). Le malade doit être adressé en urgence à l'hôpital.

En dehors de l'urgence :

- Répéter le dosage glycémique.
- Faire un bilan pour répondre aux trois questions essentielles :
 - Est-ce un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 ou existe-t-il des arguments pour un autre type de diabète ?
 - Existe-t-il des complications ?
 - Existe-t-il une pathologie sous-jacente (hyperthyroïdie, infection, syndrome inflammatoire...) ?

Adresser le malade en consultation spécialisée si :

- diabète de type 1 vraisemblable nécessitant une insulinothérapie et une éducation spécialisée ;
- complications.

Proposer

dans les mois qui suivent le diagnostic une éducation thérapeutique sur les risques de la maladie et les moyens de la prévenir, en partant des connaissances et des croyances du patient.

Bilan à réaliser lors de la découverte d'un diabète non insulino dépendant

S'assurer du diagnostic par un second dosage s'il n'existe pas de signes cardinaux patents de diabète.

Uniquement en fonction de la clinique et non de façon systématique, **rechercher une éventuelle étiologie** (endocrinopathie en particulier, hyperthyroïdie, pancréatite chronique, hémochromatose, cancer du pancréas, diabète auto-immun d'évolution lente, formes héréditaires monogéniques rares, traitements corticoïdes, traitement du sida ou traitement par psycholeptiques favorisant la survenue d'un syndrome métabolique).

Rechercher systématiquement des complications : fond d'œil (angiographie rétinienne seulement si anomalie au fond d'œil), électrocardiogramme, examen soigneux des pieds et, en cas d'abolition ou de diminution nette d'un pouls, écho-doppler des vaisseaux des membres inférieurs, microalbuminurie sur les urines de la nuit ou sur miction, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides, HDL-cholestérol).

Pour en savoir plus

The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35:S11.

Grimaldi A, Hartemann A. Critères diagnostiques du diabète de type 2. Rev Prat 1999;49(1):16-21.
Grimaldi A, et al. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009, p. 3-19.

Hyperglycémie à jeun et intolérance aux hydrates de carbone

ou faut-il encore demander des HGPO ?

- Entre les valeurs glycémiques normales et les valeurs glycémiques définissant le diabète, il existe une zone intermédiaire.
- Pour la glycémie à jeun, cette zone, située entre 1,10 g/l et 1,26 g/l, est appelée hyperglycémie à jeun non diabétique.
- Pour la glycémie après charge en glucose, cette zone, comprise entre 1,40 et 2 g/l à la deuxième heure de l'HGPO, est appelée intolérance aux hydrates de carbone.

Quelle signification ?

L'hyperglycémie à jeun non diabétique comme l'intolérance aux hydrates de carbone n'ont pas la même signification physiologique. L'hyperglycémie à jeun témoigne d'une augmentation de la production hépatique de glucose secondaire à la néoglucogénèse, stimulée par l'augmentation des acides gras et par la carence insulínique relative, alors que l'hyperglycémie après charge en glucose refléterait plutôt l'insulinorésistance musculaire et le défaut de freination de la glycolyse hépatique.

Quoi qu'il en soit, elles ont la même valeur prédictive pour le clinicien :

- Elles ne comportent pas de risque de microangiopathie.
- Elles comportent **un risque important de survenue d'un diabète**, estimé de 25 à 50 % sur 10 ans. L'importance du risque est en fait corrélée au degré de la surcharge pondérale.
- Elles comportent enfin **un risque de macroangiopathie**, avec un risque relatif estimé à 1,3–1,5. En fait, ce risque dépend surtout de l'association aux autres facteurs de risque cardiovasculaire inclus dans le syndrome métabolique : hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité abdominale. L'existence d'une microalbuminurie associée est également un marqueur de risque cardiovasculaire.

Facteurs de risque de survenue d'un diabète de type 2 (non insulínodépendant) justifiant un dépistage systématique par dosage de la glycémie à jeun

- Surcharge pondérale avec index de masse corporelle : poids (kg)/taille² (m) ≥ 25 .

- Répartition androïde abdominale avec un tour de taille ≥ 90 cm chez la femme, ≥ 100 cm chez l'homme (pour la population asiatique, on compte 10 cm en moins, soit 80 cm chez la femme et 90 cm chez l'homme).
- Héritéité diabétique chez les apparentés de premier degré (père, mère, frères, sœurs).
- Antécédent de dosage de glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l ou même ≥ 1 g/l en cas d'obésité ou de répartition androïde des graisses.
- Pour les femmes, enfant de poids de naissance $\geq 4,5$ kg.
- Hypertension artérielle (PA $\geq 140/90$ mmHg).
- Traitement par diurétiques thiazidiques ou par bêta-bloquants (indépendamment de l'hypertension artérielle).
- Hypertriglycéridémie (TG ≥ 2 g/l).
- Manifestations cliniques d'athérome.

L'existence d'une hérédité de premier degré sans aucun facteur de risque personnel doit entraîner une surveillance de la glycémie à jeun tous les 3 à 5 ans. Après l'âge de 40 ans, l'existence de facteurs de risque personnel doit entraîner un dosage annuel de la glycémie.

Faut-il encore demander des HGPO ?

Certains défendent cette position d'un triple point de vue.

L'HGPO permettrait de mieux séparer la normalité du défaut de tolérance glucidique non diabétique, avec une concordance entre l'hyperglycémie à jeun non diabétique et l'intolérance aux hydrates de carbone ne dépassant pas 50 %. Cependant, la concordance entre l'hyperglycémie à jeun diabétique ($\geq 1,26$ g/l) et la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO supérieure ou égale à 2 g/l est tout à fait satisfaisante sur le plan épidémiologique, d'autant que l'HGPO est moins reproductible que la glycémie à jeun et qu'un diagnostic individuel nécessite la répétition des dosages. Enfin, sur le plan pragmatique, les décisions thérapeutiques sont prises essentiellement en fonction de l'hémoglobine A1c, ce qui relativise les discordances de critères diagnostiques.

L'intolérance aux hydrates de carbone prédirait mieux la survenue d'un diabète que l'hyperglycémie à jeun non diabétique. Cet argument ne serait recevable que si, devant une hyperglycémie à jeun non diabétique, on se contentait d'une répétition du dosage tous les 5 à 10 ans. À l'évidence, s'il existe une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l, il convient de répéter le dosage glycémique tous les ans afin de ne pas méconnaître l'évolution fréquente vers un diabète.

Enfin et surtout, l'hyperglycémie après charge en glucose serait un marqueur plus fortement corrélé au risque cardiovasculaire que l'hyperglycémie à jeun. Sur le plan physiopathologique, cela se conçoit dans la mesure où l'hyperglycémie postprandiale est un meilleur reflet de l'insulinorésistance que la glycémie à jeun secondaire à l'augmentation de la production hépatique de glucose. Mais en la matière, ce qui compte, c'est moins la quantification minutieuse de chaque facteur de risque que l'évaluation du risque vasculaire global prenant en compte les valeurs de la pression artérielle, du périmètre abdominal,

du LDL-cholestérol, des triglycérides, du HDL-cholestérol, l'existence d'un tabagisme et d'une éventuelle hérédité cardiovasculaire.

En conclusion, si les épidémiologistes peuvent débattre de l'opportunité ou non de maintenir l'HGPO, le clinicien n'a qu'exceptionnellement besoin d'y recourir pour répondre aux questions qu'il se pose devant un patient :

- A-t-il un risque de diabète et donc de microangiopathie ?
- Quel est son risque de macroangiopathie ?
- Dois-je entreprendre un traitement préventif du diabète par éducation diététique et incitation à l'augmentation de l'activité physique ?
- Dois-je prescrire un traitement des facteurs de risque cardiovasculaire sachant que l'existence d'une augmentation de la glycémie à jeun, même modérée, peut entraîner un abaissement des seuils de prescription médicamenteuse à 130/80 mmHg pour la pression artérielle, à 1,30 g/l pour le LDL-cholestérol ?

Quelle enquête étiologique ?

- L'enquête étiologique se fonde essentiellement sur les données de la clinique. L'évolution pondérale reflète fidèlement l'insulinosécrétion.
- Le diabète insulino dépendant cétosique, le diabète non insulino dépendant avec surcharge pondérale, le diabète secondaire à une pancréatite calcifiante éthylique représentent plus de 90 % des diabètes observés en France... Restent les formes atypiques justifiant une exploration spécialisée.

Une fois le diagnostic fait, il importe de reconnaître le type du diabète. En effet, l'hyperglycémie chronique n'est qu'un signe biologique relevant de nombreuses causes.

Différentes causes de diabète

Diabètes pancréatiques

- Pancréatectomie totale
- Cancer du pancréas
- Pancréatite chronique calcifiante éthylique
- Diabètes tropicaux
- Hémochromatose
- Mucoviscidose
- Pancréatites exocrines auto-immunes récemment individualisées

Diabètes endocriniens

- Acromégalie
- Hypercorticisme
- Phéochromocytome
- Hyperthyroïdie
- Hyperaldostéronisme
- Glucagonome
- Somatostatine

Diabètes iatrogènes

- Corticoïdes
- Bêta-2-stimulants (Salbutamol®)

- Diurétiques thiazidiques
- Œstrogènes de synthèse
- Progestatifs dérivés norstéroïdes
- Pentamidine (Lomidine®)
- Diazoxide (Proglicem®)
- Antirétroviraux, en particulier inhibiteurs de la protéase dans le traitement du sida
- Neuroleptiques, en particulier antipsychotiques de 2^e génération
- Immunosuppresseurs, anticalcineurines (cyclosporine A et tacrolimus)

Hépatopathies cirrhogènes

Insuffisance rénale sévère

Diabète avec *Acanthosis nigricans* sans obésité

- Type A : déficit en récepteurs
- Type B : anticorps antirécepteurs
- Type C : défaut postliaison au récepteur

Insulinopathies

Diabète MODY (*maturity onset diabetes of the young*)

Diabète avec surdité (hérédité maternelle) = diabète mitochondrial

Les données cliniques essentielles pour le diagnostic étiologique

- L'âge du patient.
- Son poids et son histoire pondérale.
- La répartition des graisses appréciée par la mesure du périmètre abdominal.
- L'existence éventuelle d'une cétonurie.
- L'hérédité familiale de diabète.
- Les antécédents personnels de maladie auto-immune, notamment thyroïdienne.
- Les antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchements de « gros bébés » (poids de naissance supérieur à 4 kg à terme ou supérieur au 90^e percentile quel que soit le terme).
- La notion de glycémie déjà trouvée un peu élevée dans les années précédentes.
- L'association éventuelle à une hypertension artérielle essentielle ou à une hyperlipidémie avec hypertriglycéridémie.
- La prise de médicaments potentiellement diabétoènes : corticoïdes, bien sûr, sous toutes leurs formes, notamment infiltrations articulaires, mais aussi pommades dont l'usage n'est pas toujours signalé spontanément par le patient, pilule œstroprogestative, diurétiques thiazidiques, etc.

Diabète et corticoïdes

Les corticoïdes favorisent la survenue d'une hyperglycémie en augmentant la néoglucogenèse hépatique, en diminuant le transport intramusculaire du glucose et en favorisant l'hypertriglycéridémie. Au long cours, ils semblent diabéto-gènes, car ils favorisent l'insulinorésistance en diminuant la masse musculaire et en augmentant la graisse viscérale. De plus, ils provoquent une carence insulinosécrétoire.

La survenue d'un diabète dépend toutefois :

- de la dose de corticoïdes (et ce quel que soit leur mode d'administration) ;
- de l'âge du patient (on comptabilise environ 20 % de diabètes cortico-induits lors de la prescription de corticoïdes après l'âge de 50 ans) ;
- d'une prédisposition génétique et/ou métabolique.

Le profil glycémique est souvent caractérisé par une glycémie à jeun normale ou peu élevée (témoignant d'un contrôle satisfaisant de la production hépatique de glucose par l'insulinosécrétion résiduelle) et une glycémie postprandiale très élevée (en raison de l'insulinorésistance musculaire majeure).

La prescription de corticoïdes doit s'accompagner d'un dosage systématique des glycémies à jeun et postprandiales avant et 10 j après le début du traitement. Le malade doit être averti du risque et de la nécessité d'éviter les apports glucidiques massifs (Coca-Cola®, sodas, consommation excessive de sucreries et de pain...).

Le traitement du diabète cortico-induit fait appel à la **diététique** et si besoin aux **sulfamides** hypoglycémisants ou à l'**insulinothérapie**, volontiers sous forme d'une insuline rapide ou « ultrarapide » avant les repas, parfois à doses importantes pouvant atteindre 50 unités, avec ou sans injection d'insuline retard le soir (insuline NPH, glargine ou detemir). Les biguanides sont dans la majorité des cas contre-indiqués en raison de la pathologie justifiant le traitement corticoïde (vascularite, glomérulopathie, greffe d'organe...).

La posologie du traitement devra être révisée parallèlement à la baisse des doses de corticoïdes pour éviter le risque hypoglycémique. En cas de traitement prolongé (par exemple : maladie de Horton), l'arrêt du traitement corticoïde implique de vérifier l'absence d'insuffisance surrénale fonctionnelle.

Le diagnostic du type de diabète est souvent évident

La survenue d'un syndrome polyuropolydipsique avec amaigrissement, asthénie chez un sujet jeune, âgé de moins de 30 ans avec une cétonurie associée à la glycosurie, permet d'affirmer l'existence d'un **diabète insulino dépendant ou diabète de type 1**. Le plus souvent, il n'y a pas d'antécédent familial de diabète, on ne retrouve un membre de la famille diabétique insulino dépendant qu'une fois sur dix.

Une fois le diagnostic fait, il faut hospitaliser le patient pour mettre en route l'insulinothérapie et l'éducation diabétologique indispensable à l'autogestion du traitement. S'il existe des nausées, des crampes musculaires, des troubles de

l'accommodation visuelle, *a fortiori* une polypnée, on doit évoquer une décompensation acidocétosique nécessitant une hospitalisation en urgence pour instituer une insulinothérapie IV et assurer une réhydratation importante.

À l'opposé, la découverte d'une hyperglycémie lors d'un *examen systématique* chez une personne de plus de 50 ans, *obèse ou ayant été obèse*, ou présentant une surcharge pondérale à prédominance abdominale (tour de taille > 90 cm chez la femme, > 100 cm chez l'homme – voir aussi chapitre 5), avec fréquemment une hérédité familiale de diabète non insulino dépendant, permet d'affirmer l'existence d'un **diabète non insulino dépendant ou diabète de type 2**, souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie.

Contrairement au diabète de type 1, le début du diabète de type 2 est insidieux, souvent asymptomatique, si bien que le *retard diagnostique* est ici en moyenne de 5 ans. Cela explique que dans 20 à 30 % des cas, il existe déjà des complications du diabète lors du diagnostic.

Il importe donc de les rechercher systématiquement, notamment par un examen du fond d'œil, un examen podologique clinique, en particulier neurologique et vasculaire, un électrocardiogramme, un dosage de microalbuminurie.

Lors de la découverte du diabète de type 2

- 5 à 10 % des diabétiques non insulino dépendants ont déjà une neuropathie.
- 10 à 20 % ont déjà une rétinopathie.
- Plus de 20 % ont déjà un athérome clinique.

Un ECG d'effort, un écho-doppler des troncs supra-aortiques ou des vaisseaux du cou et de l'aorte méritent d'être demandés s'il existe des signes cliniques d'athérome ou si, au diabète, s'associent au moins trois autres facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, hyperlipidémie, albuminurie > 300 mg/24 h, tabagisme, âge > 60 ans pour les hommes et > 65 ans pour les femmes, périmètre abdominal > 90 cm pour les femmes et > 100 cm pour les hommes), soit un risque de morbidité cardiovasculaire annuel supérieur à 3 %. En revanche, la demande d'un doppler des artères des membres inférieurs dépend exclusivement de l'examen clinique. Si tous les pouls sont perçus sans souffle, si l'état cutané est satisfaisant, s'il n'existe aucun trouble trophique, il n'y a pas lieu de demander un écho-doppler des artères des membres inférieurs. En revanche, s'il existe des signes d'artérite ou même un doute sur un pouls non perçu ou faiblement perçu, l'écho-doppler des artères des membres inférieurs mérite d'être demandé. On en profitera pour demander une échographie de l'aorte abdominale.

Mesure du périmètre abdominal

Il suffit de mesurer avec un centimètre de couturière la taille au niveau de la partie de l'abdomen la plus étroite, se situant entre les crêtes iliaques et les dernières côtes, le plus souvent au niveau de l'ombilic, le patient étant en position debout.

Il n'y a pas de seuil à risque mais un continuum. C'est donc de façon arbitraire que l'on définit l'obésité androïde par un périmètre abdominal supérieur à 90 cm chez la femme et supérieur à 100 cm chez l'homme (ces normes sont appelées à changer. Il faut sûrement tenir compte de l'ethnie avec 10 cm en moins pour les Asiatiques. Surtout, il faudra sûrement définir un index prenant en compte la taille des individus).

Des formes étiologiques caractéristiques

La découverte d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans, dénutri, ayant des antécédents d'alcoolisme, doit faire suspecter une **pancréatite chronique calcifiante**, dont le diagnostic est évident s'il existe des antécédents connus de poussées de pancréatite, voire d'intervention chirurgicale pancréatique.

La pancréatite chronique calcifiante associe au déficit endocrine une insuffisance pancréatique externe avec stéatorrhée et parfois malabsorption réversible par le traitement par extraits pancréatiques (*Créon*® ou *Eurobiol*® 25 000, une ou deux gélules à chaque repas). À la carence insulinosécrétoire s'associe une carence en glucagon, expliquant l'absence de tendance cétogène, la faiblesse des besoins en insuline et l'importance du risque hypoglycémique en cas d'insulinodépendance.

Les *calcifications* sont le plus souvent visibles sur le simple cliché d'abdomen sans préparation, mais il arrive qu'elles ne soient détectées que sur un scanner. Beaucoup plus rarement en France, on observe une pancréatite chronique calcifiante familiale ou une pancréatite calcifiante « nutritionnelle » (le rôle de la consommation de manioc un moment invoqué n'a pas été confirmé) chez des immigrés africains.

L'existence d'une pancréatite constitue également le mécanisme du **diabète hémochromatosique**, souvent associé à une atteinte hépatique, cutanée, cardiaque, endocrinienne (déficit gonadotrope) et rhumatismale.

Le diagnostic d'hémochromatose est aujourd'hui fait plus précocement sur des symptômes tels qu'une asthénie, des arthralgies, sur une élévation modérée des transaminases ou dans le cadre d'une enquête familiale. Le diagnostic repose sur le dosage de la saturation de la transferrine, qui n'est jamais normale dans l'hémochromatose. Ce dosage peut être effectué systématiquement lors du premier bilan de découverte d'un diabète, moins à vrai dire pour l'enquête étiologique du diabète qu'en raison de la fréquence de l'hémochromatose qui touche environ 4 ‰ de la population caucasienne. Ce n'est que si la saturation de la transferrine est élevée qu'il y a lieu de rechercher la mutation du gène HFE, en sachant que la mutation C282Y n'est pas retrouvée plus fréquemment chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Quant au dosage de la ferritinémie, il ne fait pas partie des examens diagnostiques mais permet dans un deuxième temps d'évaluer de manière non invasive le degré de surcharge tissulaire en fer. L'IRM permet de quantifier la surcharge ferrique hépatique.

Le **traitement** repose sur les saignées initialement hebdomadaires, seul traitement efficace de la surcharge ferrique qu'il confirme, mais, hélas, le plus souvent sans effet sur la tolérance glucidique.

Des formes étiologiques atypiques

À côté de ces formes étiologiques caractéristiques, il existe des formes atypiques. Ainsi, 5 à 10 % des diabètes non insulino-dépendants seraient en réalité **des diabètes de type 1 d'évolution lente**, caractérisés par une destruction auto-immune progressive des cellules B, dont témoigne la positivité des marqueurs d'auto-immunité, en particulier des anticorps anti-GAD et anti-IA₂. La spécificité du dosage des anticorps augmente en effet avec leur taux, leur association et le contexte clinique évocateur. En revanche, une faible positivité d'un seul des anticorps chez un patient diabétique de phénotype compatible avec un diabète de type 2 « banal » a peu de valeur. Le dosage des anticorps ne doit donc pas être systématique devant tout diabète de type 2. Leur recherche est justifiée en présence d'atypies cliniques : un âge inférieur à 45 ans, une absence d'hérédité de diabète de type 2, des antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune telle qu'une dysthyroïdie, une maladie de Biermer ou un vitiligo. L'existence d'une insulinite auto-immune est alors un argument en faveur de l'institution d'une insulinothérapie, sans attendre l'épuisement des capacités insulinosécrétoires, habituel au bout de quelques années. Dans l'étude prospective anglaise UKPDS, plus de 50 % des sujets diabétiques de type 1 d'évolution lente âgés de plus de 55 ans avaient dû recevoir dans les 6 ans un traitement par l'insuline, contre seulement 5 % des diabètes de type 2 « vrais ».

Un diabète non insulino-dépendant chez une personne de plus de 40 ans, sans antécédent familial de diabète, sans obésité ou même avec un amaigrissement récent, amène à rechercher une **pathologie sous-jacente** :

- une **thyrotoxicose**, responsable en général d'une tachycardie et dont le diagnostic est suspecté devant l'effondrement de la TSH ;
- un **cancer du pancréas**, qui peut être révélé par une hyperglycémie et dont le diagnostic sera fait, en cas de suspicion, par un scanner et/ou une échodoppler ;
- c'est surtout chez une personne âgée que l'on peut être amené à rechercher une infection torpide peu ou pas fébrile, qui justifie un examen cytotobactériologique urinaire (ECBU), une échographie des voies urinaires et hépatobiliaires, un examen stomatologique et si besoin ORL, une radiographie du thorax à la recherche notamment d'une tuberculose. De même, un grand syndrome inflammatoire chez une personne de plus de 60 ans peut amener à rechercher une **maladie de Horton**.

Chez les Africains et les Indiens, on observe souvent un **diabète « ni 1, ni 2 »** ou **diabète de type 3**, se révélant volontiers entre 20 et 40 ans, c'est-à-dire avant l'âge habituel du diabète non insulino-dépendant. Le début est souvent aigu, cétosique, l'évolution se faisant secondairement sur un mode non insulino-dépendant. Ce diabète est remarquable par l'absence de marqueur d'auto-immunité et l'absence d'insuffisance pancréatique externe. Il associe carence insulinaire et insulino-résistance. Il pourrait être secondaire à une diminution de la masse des cellules B insulinosécrétrices, que cette réduction soit d'origine génétique ou secondaire à une malnutrition fœtale.

Des formes rares et exceptionnelles

Les diabètes endocrines

Ils sont associés à un phéochromocytome, à un syndrome de Cushing, à une acromégalie, à une maladie de Conn (hyperminéralocorticisme responsable d'une hypertension artérielle avec hypokaliémie).

Il ne saurait être question de les rechercher systématiquement. Seuls des signes cliniques évocateurs doivent entraîner la demande des dosages hormonaux correspondants. Quant à l'imagerie, elle ne doit intervenir qu'après le diagnostic hormonal assuré par la biologie.

La pancréatite exocrine auto-immune

Elle se traduit par des signes de pancréatite aiguë ou chronique avec à l'imagerie des lésions diffuses ou pseudotumorales dans un contexte de maladies auto-immunes associées. La réponse à la corticothérapie confirme le diagnostic.

Le diabète lipoatrophique

Congénital ou acquis, partiel ou total, il est caractérisé par la disparition du tissu adipeux donnant au visage un aspect chevalin. Ce diabète, associé à une hyperlipidémie avec stéatose hépatique, s'accompagne d'une insulino-résistance majeure. De même, ont été décrites un certain nombre de mutations du récepteur de l'insuline, responsables de diabète avec insulino-résistance extrême en l'absence de toute obésité.

L'*insulino-résistance* se traduit souvent par l'existence d'un symptôme cutané, l'*Acanthosis nigricans* (pigmentation brunâtre avec aspect épaissi, velouté de la peau avec nombreux papillomes au niveau du cou, des aisselles, de l'ombilic...), secondaire à la liaison de l'insuline au récepteur de l'IGF1 (*insulin growth factor 1*). Un *Acanthosis nigricans* s'observe également lors de l'acromégalie et lors de certains cancers digestifs dont il est une manifestation paranéoplasique.

Le diabète MODY

Le maturity onset diabetes of the young se définit par la découverte d'un diabète non insulino-dépendant avant l'âge de 25 ans, survenant dans un contexte familial compatible avec une hérédité autosomale dominante (trois générations successives et un membre sur deux de la famille atteints). On en connaît aujourd'hui six types génétiques, classés respectivement en MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6, correspondant à des mutations des gènes de la glucokinase, des facteurs de transcription nucléaire (HNF1 α , 1 β , 4 α), du facteur promoteur de l'insuline (IPF1 ou PDX1) et neuroD1 (ou β 2).

L'ensemble de ces diabètes MODY se caractérise par une déficience insulino-sécrétoire d'importance variable. Il existe en effet essentiellement deux phénotypes :

- *une forme fruste*, véritable hyperglycémie familiale bénigne, peu évolutive (due à une mutation de la glucokinase), responsable du MODY 2. Tout se passe ici comme si le lecteur de glycémie de la cellule B du pancréas était déréglé, lisant 1 g/l lorsque la glycémie est en réalité à 1,20 ou 1,40 g/l ;

- *les autres formes*, qui peuvent être responsables de complications dégénératives sévères. Le MODY 3 comporte souvent un diabète rénal et parfois une polyadénomatose hépatique. Le MODY 5 est souvent associé à une atrophie pancréatique, à une dysplasie rénale avec kystes multiples et à des anomalies du tractus génital.

Quand faut-il rechercher une telle mutation ?

Jamais lorsque le phénotype est évocateur d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2, mais sûrement systématiquement lorsqu'on découvre un diabète non insulino-dépendant chez une personne âgée de moins de 25 ans, ayant une forte hérédité familiale, ou devant un phénotype atypique, à condition que l'examen soit réalisé dans un laboratoire hautement spécialisé.

Quel est l'intérêt d'un tel dépistage ?

Il a un sens triple :

- ne pas traiter par l'insuline une hyperglycémie bénigne familiale mais se contenter d'une simple surveillance et si nécessaire d'un traitement par sulfamides hypoglycémiant, voire Metformine® ;
- systématiser le dépistage familial par simple dosage de la glycémie à jeun de l'ensemble des membres afin d'assurer un diagnostic aussi précoce que possible ;
- informer le patient sur le risque génétique pour sa descendance en attendant de pouvoir proposer une authentique thérapie génique.

Le diabète par cytopathie mitochondriale

Depuis le début des années 1990 a été isolé un diabète monogénique dû à une mutation de l'ADN mitochondrial en position 32-43. Il s'agit donc d'un diabète de transmission maternelle puisque l'ADN mitochondrial est exclusivement transmis par la mère.

L'atteinte est de pénétrance variable et affecte différents tissus au prorata de l'atteinte quantitative des mitochondries. Elle peut être à l'origine d'un syndrome pédiatrique mortel (MELAS, acronyme de « myoclonie, épilepsie, acidose lactique, *stroke* ») ou se révéler plus tardivement sous la forme d'un diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, caractérisé par une insulino-déficience parfois associée à une insulino-résistance secondaire à l'atteinte musculaire. En effet, outre l'hérédité maternelle, la caractéristique clinique de ce diabète est l'association, chez le malade ou chez les autres membres de la famille, d'atteintes tissulaires évocatrices : dystrophies musculaires, cardiomyopathie, rétinopathie dégénérative (« dystrophie maculaire réticulée »), pseudo-accidents vasculaires cérébraux, ataxie cérébelleuse, neuropathies périphériques et surtout surdité neurosensorielle. L'évolution spontanée se fait vers l'aggravation. Il n'existe pas de traitement spécifique (en dehors de l'association coenzyme Q10-L-carnitine qui semble avoir un effet favorable sur les douleurs musculaires). L'intérêt de la recherche de la mutation ARNt-LEU 32-43 est essentiellement d'ordre pronostique pour les patients et pour la descendance masculine et féminine des femmes malades.

Physiopathologie du syndrome métabolique et du diabète de type 2

- › En dehors de quelques formes familiales monogéniques (telles que le diabète MODY), la forme de diabète atteignant le plus de patients dans le monde est le diabète de type 2 (ou diabète non insulino-dépendant). Contrairement aux formes monogéniques de diabètes, le diabète de type 2 a une physiopathologie plus complexe. Cette pathologie possède une susceptibilité génétique qui implique de nombreux gènes (on parle de pathologie polygénique). Mais la part génétique de cette pathologie a besoin d'un environnement particulier pour s'exprimer totalement : il s'agit d'un excès de poids. Celui-ci est particulier puisque seule une distribution tronculaire (ou abdominale) de l'excès de masse grasse augmente le risque de développer un diabète de type 2.
- › Récemment, des facteurs physiopathologiques supplémentaires comme l'inflammation de bas grade ou la flore intestinale ont ajouté un niveau de complexité supplémentaire à la physiopathologie du diabète de type 2.
- › Enfin, le diabète de type 2 s'associe à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire expliquant que cette population de diabétiques de type 2 présente un haut risque de survenue d'événement cardiovasculaire. Certains facteurs de risque cardiovasculaire pourraient également partager une physiopathologie commune avec celle du diabète de type 2, témoignant de l'importance de mieux les connaître.

Les étapes essentielles du développement du diabète de type 2

La définition du diabète de type 2 est celle de tous les diabètes : une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises. Pour en arriver là, de nombreux événements vont se succéder au cours de la vie aboutissant à la non-régulation de la glycémie.

Tous les patients diabétiques de type 2 présentent trois anomalies majeures :

- un surpoids abdominal (ou tronculaire) ;
- une insulino-résistance ;
- une carence relative en insuline.

L'insulinorésistance

C'est une réduction des actions de l'insuline au niveau de ses tissus cibles. Ceux-ci sont constitués par le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. La coordination de l'action de l'insuline dans ces trois tissus est gage d'une homéostasie glucidique normale, c'est-à-dire d'un contrôle de la glycémie avant et après les repas. Ainsi, lors du repas, l'élévation de l'insulinémie permet non seulement de réduire la glycémie (en réduisant la sécrétion de glucagon et la production hépatique de glucose et en augmentant le transport de glucose dans le muscle squelettique) mais aussi de contrôler les paramètres lipidiques (contrôle de l'hypertriglycéridémie postprandiale et stockage dans l'adipocyte des lipides ingérés). Par conséquent, en présence d'une insulinorésistance, il sera nécessaire d'augmenter la sécrétion d'insuline endogène pour forcer le barrage de l'insulinorésistance et obtenir les mêmes effets que ceux observés en l'absence d'insulinorésistance. De même, chez un sujet diabétique traité par insuline, il faudra injecter une dose plus forte d'insuline à un sujet insulinorésistant (typiquement un sujet obèse et diabétique de type 2) qu'à un sujet insulinosensible (typiquement un sujet mince et diabétique de type 1 ou insulinodépendant). Dans ce cas, de manière pragmatique, on estime qu'il y a une insulinorésistance lorsque la dose totale d'insuline injectée dépasse 2 UI/kg/jour pour des besoins en insuline physiologiques de 0,7 UI/kg/jour. L'insulinorésistance est présente à des degrés divers au sein des tissus cibles de l'insuline (foie, muscle squelettique et tissu adipeux). Ceci participe sans doute à l'hétérogénéité phénotypique des patients diabétiques de type 2.

Le surpoids abdominal : un premier lien causal de l'insulinorésistance

L'histoire naturelle du diabète de type 2 est connue pour certaines populations à haut risque comme les Indiens pimas d'Arizona. Dans cette population, la prévalence du diabète de type 2 est l'une des plus élevées au monde. Le suivi longitudinal de cette population montre que le surpoids précède le développement de l'insulinorésistance. Ce surpoids est particulier car constitué d'un excès d'adiposité abdominale. Ainsi, on observe que le tour de taille augmente parallèlement à l'accumulation de tissu gras intra-abdominal (ou viscéral) et au développement de l'insulinorésistance. À l'inverse, on observe que les patients diabétiques de type 2 ont une faible capacité d'accumulation de l'excès lipidique dans le tissu adipeux sous-cutané. Ainsi, à indice de masse corporelle identique, seuls les sujets présentant un excès d'adiposité abdominale (un tour de taille élevé) présentent une insulinorésistance. Les sujets qui ont un excès de masse grasse de type sous-cutané en position sous-ombilicale (prédominant dans les hanches ou surpoids gynoïde) ne présentent pas d'insulinorésistance ni de risque de développer plus tard un diabète de type 2. Ceci indique clairement que l'indice de masse corporelle n'est pas un déterminant de l'insulinorésistance (ou du risque de diabète de type 2). C'est la distribution dans le corps de l'excès de masse grasse qui détermine ce risque. En France, Jean Vague avait eu cette intuition dès la fin des années 1940 et en avait publié les premières

études cliniques en 1950. Le concept est donc ancien mais a été redécouvert et popularisé en 1988 par l'américain Gerald M. « Jerry » Reaven. En effet, Reaven a montré que la majorité des patients diabétiques de type 2 présentaient un phénotype commun comportant : un surpoids abdominal, une hypertension artérielle, un taux élevé de triglycérides circulants, un taux bas de HDL-cholestérol et une hyperuricémie. Il a suggéré que l'accumulation de ces anomalies dans la population de patients diabétiques de type 2 n'était pas le fruit du hasard mais traduisait une physiopathologie commune où ces éléments étaient interdépendants. Parmi les facteurs en cause, l'augmentation du tour de taille a été évoquée comme base physiopathologique commune (ou tronc commun) à l'insulinorésistance, puis au diabète de type 2 et à ses anomalies associées. Ainsi, comme l'avait déjà publié Jean Vague, pour reconnaître les sujets prédisposés au diabète de type 2 ou atteints par cette pathologie, il suffit de mesurer le tour de taille, premier élément qui va définir ce que Reaven a appelé le « syndrome X » et qui est devenu actuellement le syndrome métabolique (ou syndrome d'insulinorésistance). Dans la population française, on estime que 20 % des sujets en surpoids ont une distribution abdominale de l'excès pondéral, ce qui est un chiffre considérable si l'on considère qu'un français sur deux est en surpoids.

Comment le surpoids abdominal est-il nocif sur l'homéostasie glucidique ?

Nous avons vu que l'excès de graisse abdominale était un facteur clé du développement de l'insulinorésistance, c'est-à-dire d'une réduction de l'action de l'insuline dans ses tissus cibles (foie, muscle et adipocyte). **Il est maintenant reconnu que l'insulinorésistance tissulaire dépend en partie de la présence de lipides déposés de manière anormale au sein de ces tissus.** En effet, habituellement, les adipocytes stockent les lipides disponibles. Au cours du développement de l'insulinorésistance, on constate au contraire une accumulation de lipides hors des adipocytes, directement dans les tissus cibles de l'insuline, et dénommés lipides ectopiques. Quelle est leur origine ? Il semble que leur origine soit justement le tissu adipeux abdominal (viscéral), celui-là même qui conditionne l'augmentation du tour de taille. En effet, le tour de taille augmente chez les patients insulinorésistants non pas par accumulation de tissu adipeux sous-cutané mais par accumulation de tissu adipeux intra-abdominal, se disposant autour des viscères digestifs et inaccessible à toute exérèse chirurgicale. On ne sait pas à l'heure actuelle pourquoi, lors du développement du surpoids, certains sujets développent une accumulation de tissu adipeux majoritairement dans le secteur sous-cutané et d'autres plutôt en intra-abdominal. Ces deux tissus adipeux ont une origine embryologique différente et des déterminants de croissance sans doute différents mais non connus à l'heure actuelle.

Toujours est-il que le tissu adipeux intra-abdominal est très particulier. En effet, il a été rapidement montré que le tissu adipeux sous-cutané est très stable et relargue difficilement son contenu en lipides dans la circulation par un processus appelé lipolyse. **À l'inverse, le tissu adipeux intra-abdominal a des capacités lipolytiques intenses lui permettant de relarguer de manière non régulée son contenu lipidique sous forme d'acides gras libres.** Les acides

gras libérés sont alors récupérés par la circulation portale et adressés au foie par la veine porte. Ce flux dérégulé d'acides gras est stocké en partie dans le foie. **L'accumulation lipidique dans le foie conduit à la stéatose hépatique non alcoolique** ou métabolique (ou NASH, acronyme anglais pour *non-alcoholic steatohepatitis*). L'excédent non stocké dans le foie gagne la circulation générale sous forme de triglycérides et est à la base de l'hypertriglycéridémie observée dans les populations diabétiques de type 2 et insulino-résistantes. À partir de ce pool circulant de triglycérides, le muscle squelettique capte les acides gras circulants proportionnellement au taux de triglycérides circulants. **Dans le muscle squelettique, les lipides captés se déposent au sein même des fibres musculaires sous la forme de gouttelettes lipidiques** (on parle de lipides intramyocytaires). Mis en évidence dans des modèles animaux, des mécanismes identiques sont probablement présents dans le pancréas humain (en particulier endocrine) où l'on parle de **stéatose pancréatique**. Ainsi, les dépôts ectopiques de lipides initialement démontrés dans les tissus cibles de l'insuline pourraient être également présents dans d'autres organes comme le pancréas.

Au sein des tissus, les lipides ectopiques en excès vont favoriser la synthèse de composés (tels le diacylglycérol) capables d'inhiber la transmission du signal insulinaire intracellulaire. Ceci participe directement au développement de l'insulino-résistance. Quelles en sont les conséquences ?

- Au sein du foie, l'insulino-résistance réduit la capacité qu'a normalement l'insuline de réduire la production hépatique de glucose. De ce fait, le flux de glucose gagnant la circulation augmente à la fois à jeun et en situation postprandiale ce qui contribue directement au développement de l'hyperglycémie.
- Dans le muscle squelettique, l'insulino-résistance réduit la capacité du muscle à capter le glucose sous l'action de l'insuline, ce qui contribue également au développement progressif de l'hyperglycémie.
- Enfin, des données chez les rongeurs suggèrent que le pancréas endocrine (cellule bêta pancréatique) pourrait également être une victime des lipides ectopiques, ce qui contribue à l'altération de l'insulinosécrétion. L'ensemble des phénomènes secondaires à l'accumulation tissulaire des lipides ectopiques est résumé sous le terme de lipotoxicité.

L'altération de la sécrétion d'insuline : la clef de l'hyperglycémie

La mise en jeu des mécanismes est progressive, probablement sur des années. Au fur et à mesure que le surpoids abdominal se développe, l'insulino-résistance s'installe et s'accroît. Pour maintenir encore la glycémie dans des valeurs normales, on observe une adaptation de l'insulinosécrétion à la hausse. Ainsi, pour vaincre la résistance à l'insuline, la sécrétion d'insuline augmente, ce qui permet de compenser la réduction de l'effet de l'insuline dans les tissus. On parle alors d'hyperinsulinisme. Cette adaptation de l'insulinosécrétion est un processus fondamental qui permet de maintenir la glycémie dans des valeurs normales.

Le sujet reste normoglycémique tout en ayant un taux élevé d'insuline circulante à la fois à jeun et en postprandial. On considère que ce profil métabolique (glycémie normale et insulïnémie élevée) va persister pendant au moins 10 ans pendant lesquels les phénomènes vont s'aggraver en l'absence de prise en charge. **En effet, à ce stade initial, il est possible de retarder (voire d'éviter) le développement de phénomènes ultérieurs qui conduiront au diabète de type 2 et donc à l'hyperglycémie.** Des études de prévention, comme l'étude *Diabetes Prevention Program* (DPP) publiée en 2002, ont parfaitement montré que l'activité physique et la perte du surpoids abdominal ralentissent fortement l'évolution vers le diabète de sujets prédiabétiques [1]. L'effet des modifications du mode de vie était même supérieur à celui de la metformine seule utilisée en prévention du diabète de type 2. **Rappelons que les modifications du mode de vie dans cette étude consistaient à augmenter la ration de fibres alimentaires, à réduire la consommation de graisses saturées, à pratiquer 150 min par semaine une activité physique afin d'obtenir une perte de poids de 3 à 4 kg sur la durée de l'étude (environ 4 ans).** Depuis cette étude, d'autres ont montré les mêmes résultats, y compris dans les populations pédiatriques particulièrement exposées au risque d'obésité et de complications métaboliques [2].

Dans cette succession d'événements, chaque étape est moins réversible que la précédente. Ainsi, plus tard, le profil métabolique va changer. On constate en effet une altération progressive de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinorésistance persiste. En effet, la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose se réduit quantitativement et de manière qualitative, traduisant une sorte d'épuisement progressif des cellules bêta. On observe ainsi la perte de la phase précoce de la sécrétion d'insuline (essentielle pour contrôler la glycémie) associée à une altération du rythme circadien de la sécrétion d'insuline (une pulsatilité physiologique dont le tempo est toutes les 90 min) et une altération de la maturation de l'insuline (de la pro-insuline moins active que l'insuline libre est alors libérée en excès, témoignant d'un défaut de maturation de l'insuline). Enfin, chez certains patients est également observée une réduction de la sécrétion d'insuline stimulée par d'autres sécrétagogues que le glucose comme l'arginine (un acide aminé) et le *glucagon-like peptide 1* (ou GLP-1).

Prises dans leur ensemble, ces anomalies conduisent à une grave altération de la sécrétion d'insuline qui n'est plus capable de compenser l'insulinorésistance. **La glycémie augmente proportionnellement à la réduction de l'insulinosécrétion pendant plusieurs années, jusqu'au seuil définissant le diabète.**

Le passage du stade normoglycémie-insulinorésistance au stade hyperglycémie-insulinorésistance résulte donc de la réduction de l'insulinosécrétion. Les patients diabétiques de type 2 sont donc tous, par définition, carencés en insuline. Ce point est fondamental à comprendre. Même si les taux d'insuline à jeun et postprandiaux des patients diabétiques de type 2 sont supérieurs à ceux de sujets parfaitement sains, ces niveaux d'insulïnémie ne sont plus adaptés à l'insulinorésistance qui reste présente chez les patients diabétiques de type 2. Parce que les phénomènes sont progressifs dans le temps, on comprend que les patients passent par différentes catégories : insulinorésistants–normoglycémiques puis insulinorésistants–intolérants au glucose puis insulinorésistants–hyperglycémiques (voir chapitre 3).

Au stade de carence relative en insuline

Au fur et à mesure que la carence en insuline progresse, la coopération nécessaire au contrôle glycémique entre le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux est altérée. L'insuline réduit normalement la production hépatique de glucose, augmente la captation intramusculaire du glucose et permet de stocker les lipides dans les adipocytes. Par ces actions, l'insuline est l'hormone clé de l'homéostasie glucidique et lipidique. Ainsi, dans un contexte où le tissu adipeux intra-abdominal libère des quantités non régulées d'acides gras, et où l'insulinorésistance apparaît, on observe une augmentation progressive du flux de glucose dans la circulation sanguine, car le foie produit trop de glucose et les muscles n'en captent pas assez. Enfin, l'altération de la sécrétion d'insuline s'amplifie au cours du temps. Ainsi, **on observe une auto-aggravation progressive des phénomènes qui pérennise la pathologie**, l'amplifie au sein des tissus et l'aggrave au cours du temps. Ceci explique l'escalade thérapeutique observée chez un grand nombre de patients diabétiques de type 2 dont le diabète, correctement pris en charge par les règles hygiéno-diététiques initiales, nécessite par la suite des traitements hypoglycémiants oraux puis parfois l'insulinothérapie.

Signification du syndrome métabolique

Pour optimiser et rendre plus simple le dépistage des populations à risque d'insulinorésistance, la mesure du tour de taille a été intégrée à d'autres paramètres dont la présence conjointe témoigne du développement du processus pathologique. Ceci a conduit à définir le syndrome métabolique dont les variables ont évolué au cours du temps et des définitions qui se sont succédé. Au-delà de sa physiopathologie, ce syndrome est d'abord et avant tout prédicteur d'une insulinorésistance par un ensemble de paramètres anthropométriques, cliniques ou biologiques incluant principalement : **une intolérance au glucose ou un diabète, des triglycérides élevés, un niveau bas de HDL-cholestérol, une augmentation de la tension artérielle et une obésité abdominale** (voir encadré 5.1). Rapidement, des études épidémiologiques ont montré que les patients présentant un syndrome métabolique ont non seulement un risque accru de diabète de type 2 mais également un risque élevé de survenue d'un événement cardiovasculaire. Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue les facteurs de risque cardiovasculaire classiques tels que l'âge, le sexe, l'hérédité familiale cardiovasculaire, le LDL-cholestérol, le diabète de type 2, l'HTA et le tabagisme. Des controverses n'ont pas tardé à apparaître dans la littérature pour savoir qui du syndrome métabolique ou des facteurs de risque classiques (dits de Framingham) prédisait le mieux le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Il semble que le syndrome métabolique soit une manière simple de dépister des personnes à risque cardiométabolique dans la population générale, alors que les facteurs de risque classiques sont supérieurs pour prédire le risque cardiovasculaire, avec l'avantage de calculer des scores de risque validés [3,4], ce que ne fait pas le syndrome métabolique.

Encadré 5.1**Définition du syndrome métabolique par l'association d'un tour de taille élevé et de deux autres facteurs parmi lesquels une hyperglycémie, une hypertension artérielle, une hypertriglycémie ou un taux diminué de HDL-cholestérol**

Reste à débattre de la définition du syndrome métabolique. La plus connue et la plus utilisée est celle du NCEP ATP III qui repose sur au moins 3 des 5 critères suivants :

- glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/l ;
- triglycérides supérieurs à 1,50 g/l ;
- HDL inférieur à 0,40 g/l chez l'homme et 0,50 g/l chez la femme ;
- PAS/PAD supérieure à 130/85 mmHg ;
- tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et supérieur à 88 cm chez la femme.

Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées ces dernières années par différentes instances internationales. Actuellement, la définition employée est celle de l'International Diabetes Federation (IDF) de 2005 (voir encadré 5.1). Dans cette définition, la base du syndrome métabolique reste un tour de taille élevé mais qui a été détaillé selon les ethnies pour tenir compte de certaines morphologies particulières comme celles des populations asiatiques. Si le tour de taille est élevé, le syndrome métabolique est défini par la présence conjointe de deux autres facteurs sur les quatre présents. Récemment, dans un effort supplémentaire de simplification, l'équipe de J.-P. Després a proposé de réduire la définition de l'insulinorésistance à l'association tour de taille élevé et hypertriglycémie.

Il est important de comprendre que l'IMC n'est pas pris en compte, car, comme nous l'avons vu, seule la distribution de l'excès de masse grasse est importante pour le risque cardiométabolique. Ainsi, l'étude multicontinentale INTERHEART a bien montré que l'IMC n'est pas un facteur prédictif de survenue d'un événement cardiovasculaire [5]. D'autre part, il a été montré que l'élévation pathologique du tour de taille ne dépend pas de la taille de l'individu. La définition s'applique donc quelle que soit la taille du sujet.

D'autres mécanismes en jeu

L'inflammation

Récemment, d'autres mécanismes concernant la physiopathologie de l'insulinorésistance du sujet en surpoids ont été mis en évidence. Le tissu adipeux viscéral en excès dont nous avons vu les caractéristiques ci-dessus est également caractérisé par une infiltration macrophagique. Les macrophages du tissu adipeux viscéral sécrètent localement des médiateurs de l'inflammation comme l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF- α . On considère que ces médiateurs rendent compte de l'inflammation chronique observée chez les patients insulinorésistants

et diabétiques de type 2 comme en témoignent les niveaux élevés de CRP ultrasensible dans cette population. Ces médiateurs participent eux-mêmes au développement de l'insulinorésistance, car l'IL-6 et le TNF- α réduisent la signalisation insulínique au niveau des tissus périphériques après avoir diffusé via la circulation sanguine. De plus, ces cytokines altèrent les sécrétions hormonales physiologiques de l'adipocyte comme la sécrétion d'adiponectine, une hormone adipocytaire qui augmente la sensibilité des tissus à l'insuline. L'ensemble de ces données montre à quel point l'insulinorésistance est favorisée par l'excès d'adiposité viscérale qui est à l'origine à la fois des mécanismes de lipotoxicité et de mécanismes d'inflammation. En conséquence, des anti-inflammatoires modifiés, pour certains dérivés de l'aspirine (mais sans effet notable sur le temps de saignement), sont en cours de développement pour tester leur éventuelle efficacité pour traiter les patients diabétiques de type 2.

La flore intestinale

Le métagénome du corps humain est composé à la fois du génome humain codé par nos 46 chromosomes et également des génomes des bactéries qui le colonisent. Il est estimé qu'un être humain héberge 10^{14} bactéries dans son tube digestif. Les génomes respectifs de ces familles bactériennes déterminent de nombreuses fonctions dont des activités enzymatiques complémentaires à celles déterminées par les gènes humains. Des travaux récents ont exploré les relations potentielles entre cette vaste population microbienne et la régulation du poids, mettant notamment en évidence une différence entre la flore intestinale des patients obèses et des sujets minces. La flore bactérienne intestinale humaine est constituée en majorité de deux familles dénommées *Bacteroidetes* et *Firmicutes*. Ces deux familles sont prédominantes et représentent plus de 90 % de la flore intestinale. Chez les sujets obèses, avant toute modification calorique, la famille *Firmicutes* est prépondérante par rapport aux sujets de poids normal. Lors des modifications caloriques qui ont entraîné une perte de poids, et ceci quel que soit le type de régime suivi, l'abondance de la famille *Bacteroidetes* augmente dans les selles des sujets obèses et celle des *Firmicutes* décroît de manière significative, rejoignant les proportions observées chez le sujet de poids normal. Les modifications de flore observées dans la population obèse après changements diététiques étaient corrélées à la perte de poids. Ces résultats montrent que la flore intestinale est en grande partie déterminée par notre alimentation et que des changements diététiques modestes sont capables de restaurer dans la population obèse les proportions de la flore habituellement observées chez les sujets de poids normal. Comment faire le lien entre flore intestinale et surpoids ? Plusieurs équipes ont montré que le type de flore intestinale déterminait en grande partie la capacité de l'intestin à extraire les calories alimentaires, suggérant le concept de « rendement d'extraction calorique intestinal ». Ainsi, si l'apport alimentaire entre deux individus est identique et si leur flore intestinale diffère, l'absorption des nutriments sera facilitée chez l'individu dont la flore intestinale est la plus efficace sur le plan extractif. Ceci est bien montré également chez le rongeur, chez lequel la transplantation digestive d'une flore provenant de souris obèses suffit à augmenter le poids des souris receveuses. Ainsi, la flore intestinale s'est invitée récemment dans

la physiopathologie de l'obésité et les données s'accumulent également chez l'homme dans ce sens.

La flore intestinale semble également impliquée dans le développement de l'insulinorésistance. En effet, il a été montré chez la souris qu'une alimentation riche en lipides et pauvre en fibres favorise la prolifération d'une flore intestinale riche en bacilles Gram négatif dont on sait que les parois sont riches en lipopolysaccharides (LPS). Dans ces conditions nutritionnelles, la concentration plasmatique en LPS chez la souris augmentait fortement et en permanence sur le nycthémère, alors qu'un rythme circadien est normalement observé (concentration élevée avant les repas et diminuée après). Ceci suggérerait une translocation du LPS de la sphère digestive vers la circulation systémique, le LPS étant libéré par la lyse bactérienne continue des germes Gram négatif intestinaux. Or, il s'avère que le LPS est considéré comme le plus fort inducteur de sécrétion de cytokines inflammatoires. Celles-ci, à leur tour, sont impliquées dans la genèse de l'insulinorésistance en induisant de multiples altérations de la voie de signalisation de l'insuline. En résumé, l'excès lipidique, en modifiant la flore intestinale, augmente la disponibilité du LPS au niveau général, ce qui favorise la production de cytokines inflammatoires et l'insulinorésistance des tissus.

Un profil lipidique particulier

Le risque cardiovasculaire associé à l'insulinorésistance est dépendant de la présence conjointe des facteurs de risque classiques mais dépend également d'un profil lipidique particulier. En effet, l'insulinorésistance provoque une dyslipidémie qualitative qu'apprécient mal les dosages quantitatifs des triglycérides, du LDL et du HDL-cholestérol. En effet, l'insulinorésistance est corrélée à l'augmentation des LDL petites et denses (très athérogènes) et à une diminution des HDL-3 qui perdent leurs propriétés anti-oxydantes, ainsi qu'à une hyperlipémie postprandiale. La diminution du taux de HDL-cholestérol s'explique à la fois par un catabolisme accru du HDL et par une réduction de synthèse des particules pré-HDL (qui vont capter le cholestérol tissulaire afin de participer à son recyclage hépatique et son élimination). Ces deux anomalies sont favorisées par l'insulinorésistance. Pour le LDL-cholestérol, un taux considéré comme normal peut ne pas être protecteur dans un contexte d'insulinorésistance si l'on considère que ces particules subissent dans ce contexte pathologique une étape supplémentaire dans leur circuit qui conduit à des particules plus petites et plus athérogènes que les particules classiques de LDL-cholestérol. Enfin, les sujets insulinorésistants ont une production hépatique élevée de triglycérides dans un contexte de stéatose hépatique, expliquant la grande fréquence du profil hypertriglycéridémie-HDL bas observé dans cette population.

Conclusion

Le diabète de type 2 est une pathologie complexe qui survient dans un contexte de surpoids abdominal. L'hyperglycémie, qui définit le diabète, est précédée d'une phase silencieuse qui peut durer plusieurs années et où l'insulinorésistance prédomine dans le contexte de surpoids. Afin de reconnaître facilement les sujets insulinorésistants et susceptibles de devenir diabétiques de type 2, le syndrome métabolique basé sur la mesure du tour de taille reste d'actualité. À ce stade, il est possible de retarder (peut-être d'éviter) l'évolution vers le diabète de type 2 par les modifications du mode de vie qui ont bien démontré leur efficacité. Il est donc faux de dire que l'épidémie de diabète est inéluctable et que tout se joue sur la génétique. Encore faut-il que ce dépistage soit suivi d'une véritable prise en charge qui comporte des mesures, qui restent difficiles à mettre en œuvre en pratique malgré leur simplicité et qui comportent deux mesures diététiques (une réduction des graisses saturées et une augmentation des fibres alimentaires) et une activité physique de l'ordre de 150 min par semaine. Pour cela, l'action à l'échelon local (école, quartier) bâtie sur des acteurs de terrain (enseignants, personnels soignants, municipalités) est sans doute à promouvoir ou à encourager comme le montrent les exemples des villes de Fleurbaix et Laventie dans le Nord de la France.

Références

- [1] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle interventions or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
- [2] Franks PW, Huang TTK, Ball GDC. Lifestyle intervention for type 2 diabetes risk reduction : using the diabetes prevention program to inform new directions in paediatric research. *Can J Diabetes* 2007;31(3):242-51.
- [3] Systematic coronary risk evaluation (SCORE). <http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>.
- [4] The Framingham heart study calculator. <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/cardiovascular30.html>.
- [5] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.

Pour en savoir plus

- De l'obésité au diabète. *Diabetes & Metab* 2000;26(Suppl 3):5-16.
- Ferre P. Tissu adipeux et insulinorésistance. In: André, Grimaldi, editors. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Vague P. Syndrome métabolique. In: André, Grimaldi, editors. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Gin H, Rigalleau V. Physiopathologie du diabète non insulinodépendant. In: André, Grimaldi, editors. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.

Les objectifs du traitement du diabète non insulino-dépendant

- Le diabète de type 2 est une maladie métabolique complexe concernant non seulement le métabolisme glucidique, mais aussi le métabolisme lipidique.
- Traiter un diabétique non insulino-dépendant, c'est chercher non seulement à baisser les valeurs glycémiques, mais aussi à corriger les autres facteurs de risque vasculaire souvent associés.

L'objectif à long terme est la prévention des complications de micro- et de macroangiopathie

Prévention de la microangiopathie

Prévenir parfaitement la microangiopathie semble impliquer une quasi-normalisation de la glycémie, avec **des glycémies préprandiales inférieures à 1,20 g/l et une HbA1c inférieure à 6,5 %** (normale : 4 à 5,6 %), soit une moyenne glycémique inférieure à 1,35 g/l. Ces valeurs paraissent pouvoir être retenues à partir des études prospectives ayant servi à définir le diabète et à partir des études d'intervention thérapeutique chez les diabétiques insulino-dépendants (étude de Stockholm et étude américaine du DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*) et chez les diabétiques non insulino-dépendants (UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, étude de Kumamoto, étude ADVANCE).

Cet objectif est difficile à atteindre, moins en raison du risque hypoglycémique qui est faible chez les diabétiques non insulino-dépendants qu'en raison de l'insulinorésistance et de la défaillance insulinosécrétoire progressive (le risque d'hypoglycémie est surtout important chez les diabétiques insulino-dépendants dits de type 1). **Obtenir une HbA1c à moins de 6,5 % a donc du sens pour prévenir la microangiopathie, mais au tout début du diabète, lorsque la résistance à l'insuline est encore facile à vaincre avec de la metformine seule, chez un sujet jeune, ayant une longue espérance de vie.** Rappelons en effet que les complications graves de la microangiopathie demandent 15 à 20 ans de diabète pour arriver.

Cependant, un objectif d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % permet dans l'immense majorité des cas d'éviter les complications graves de micro-angiopathie. Ainsi, les associations européenne (EASD) et américaine du diabète (ADA) ont retenu un objectif d'HbA1c inférieure à 7 %. Finalement, si on veut retenir un seul chiffre pour séparer le diabète correctement équilibré du diabète insuffisamment équilibré, on peut retenir le chiffre 7. Cela traduit une moyenne glycémique à 1,5 g/l. Les glycémies préprandiales doivent être en moyenne

à moins de 1,30 g/l. Rappelons qu'à 1 point d'hémoglobine A1c en plus ou en moins correspondent 25 à 30 % d'apparition ou d'aggravation des complications de microangiopathie diabétique en plus ou en moins.

Il semble que l'on puisse retenir les mêmes objectifs glycémiques pour la prévention de la glomérulopathie diabétique. Mais chez le diabétique non insulinodépendant, la glomérulopathie est souvent mixte, liée non seulement à l'hyperglycémie mais aussi, sinon plus, à l'hypertension artérielle, à l'hyperlipidémie, à l'obésité et à l'athérosclérose.

En matière de neuropathie, les études manquent. Notons seulement que si l'âge du patient est plutôt un facteur de protection en ce qui concerne la survenue de la glomérulopathie diabétique et de la rétinopathie proliférante, il est en revanche un facteur de susceptibilité important pour la neuropathie diabétique. Depuis fort longtemps ont été rapportées des neuropathies périphériques diabétiques, parfois sévères, survenant en l'absence de rétinopathie diabétique et alors que le trouble métabolique est, et semble avoir toujours été, modeste. La neuropathie se voit aussi dans le prédiabète de type 2 qu'est le syndrome métabolique. Elle pourrait donc être multifactorielle, liée à l'hyperglycémie même modérée et à la dyslipidémie. Quoi qu'il en soit, ces observations concernent pratiquement toujours des hommes de plus de 50 ans.

Néanmoins, **chez les personnes âgées** ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans et ne présentant aucune complication microvasculaire (fond d'œil normal), **l'objectif glycémique doit être révisé afin d'éviter tout risque d'hypoglycémie**. Il s'agit alors souvent d'obtenir un simple confort métabolique évitant à la fois l'hypoglycémie et l'hyperglycémie trop importante qui favorise les infections à répétition (cystites, mycoses, tuberculose, furoncles, abcès dentaires...). Des glycémies préprandiales autour de 1,80 g/l (HbA1c < 9 %) paraissent alors acceptables.

En revanche, **s'il existe une rétinopathie** (plus ou moins associée à une glomérulopathie) ou une neuropathie, quel que soit l'âge, il faut **rechercher un « équilibre glycémique correct »**, c'est-à-dire **un équilibre glycémique limitant le risque d'aggravation**. On fixera par exemple une glycémie préprandiale inférieure à 1,40 ou 1,60 g/l, quitte à recourir à une insulinothérapie, avec une HbA1c à moins de 8 %.

Une exception : **chez une femme jeune, diabétique non insulinodépendante, souhaitant une grossesse**, il convient d'arrêter les hypoglycémisants oraux, de prescrire un régime et une insulinothérapie avec pour **objectif des glycémies à jeun inférieures à 0,90 g/l, des glycémies postprandiales inférieures à 1,20 g/l, et ce avant l'arrêt de la contraception**. En effet, le fœtus, véritable tissu en culture, paraît extrêmement sensible à l'hyperglycémie, responsable de malformations.

Prévention de la macroangiopathie

Prévenir la macroangiopathie suppose de normaliser l'ensemble des facteurs de risque vasculaire.

- **Le facteur de risque le plus important à contrôler et le plus payant en termes de diminution des événements cardiovasculaires est le LDL-cholestérol**. Même si celui-ci est de taux souvent normal chez le diabétique

de type 2, il est composé dans le contexte du syndrome métabolique de lipoprotéines extrêmement athérogènes (dites « LDL petites et denses »). Il va donc falloir expliquer au patient que, malgré un taux normal, pour protéger sa paroi artérielle qui souffre déjà de la glycémie et de la pression artérielle, il faut effondrer son LDL-cholestérol qui a une composition particulièrement délétère chez lui, en utilisant une statine. Les sociétés européenne et américaine recommandent, si le patient a deux facteurs de risque cardiovasculaire parmi HTA, HDL inférieur à 0,4 g/l, tabac, microalbuminurie positive, âge supérieur à 50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes (ce qui est le cas de la grande majorité des patients DNID), d'obtenir un LDL à moins de 1 g/l. Si le patient a déjà une localisation athéromateuse significative (sténose d'une artère de jambe, d'une carotide) ou bien a déjà eu un événement cardiovasculaire, il est recommandé par les sociétés savantes américaine et européenne d'obtenir moins de 0,7 g/l de LDL-cholestérol.

- En ce qui concerne l'**hyperglycémie**, il semble exister un continuum entre les valeurs glycémiques et l'importance du risque cardiovasculaire à partir de la limite supérieure de la normale de 1,10 g/l. Cependant, le bénéfice du traitement hypoglycémiant reste modeste, avec environ 10 à 15 % d'événements cardiovasculaires en moins pour 1 point d'hémoglobine A1c en moins, et surtout lointain : équilibrer le diabète diminue les événements cardiovasculaires 20 ans plus tard ! **L'objectif idéal est donc la normalisation de l'hémoglobine A1c, à condition que (1) le patient ait une longue espérance de vie et (2) de ne pas prendre de risque d'hypoglycémies sévères. Cela n'a donc de sens, comme pour la microangiopathie, qu'au tout début du diabète, chez un patient encore jeune.**
- **La pression artérielle doit être inférieure ou égale à 130/80 mmHg.** Si des chiffres de pression artérielle sont retrouvés à plusieurs reprises au-dessus de ces valeurs, au besoin après enregistrement tensionnel au repos ou ambulatoire, il convient d'entreprendre un traitement antihypertenseur. Mais viser moins de 120/80 n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire.
- **Le contrôle des triglycérides par un fibrate n'a pas prouvé son efficacité chez tous les diabétiques. Le plus important est le contrôle du LDL-cholestérol. Mais l'étude ACCORD a montré qu'un sous-groupe de patients ayant un phénotype particulier (un HDL à moins de 0,30 g/l avec des triglycérides à plus de 3 g/l) peut tirer bénéfice sur le plan cardiovasculaire d'une association statine + fibrate. L'étude ACCORD a aussi montré que cette association n'augmentait pas le risque de rhabdomyolyse.**
- **L'arrêt d'une intoxication tabagique est d'autant plus justifié que 50 % des accidents cardiovasculaires des diabétiques surviennent chez des patients tabagiques.** Mais l'information ne doit pas déboucher sur une culpabilisation souvent inefficace. Une aide doit être proposée (consultation antitabac, patch de nicotine chez les patients présentant une dépendance à la nicotine, consultation diététique, si besoin prescription d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs...).
- Lutte contre la sédentarité, l'obésité, la répartition androïde des graisses.
- Une contraception œstroprogestative classique est contre-indiquée par le diabète non insulino-dépendant. En attendant les résultats de nouvelles études, le

traitement hormonal substitutif de la ménopause est contre-indiqué à ce jour en cas d'antécédent cardiovasculaire, même lorsqu'on utilise les œstrogènes naturels par voie percutanée.

L'HbA1c ou hémoglobine glyquée*

- Elle reflète la glycémie moyenne des deux mois précédant le prélèvement.
- Pour pouvoir interpréter le résultat, il faut exiger un dosage de l'hémoglobine A1c et non de l'hémoglobine A1 totale, avec une méthode de dosage certifiée assurant une normale entre 4 et 6 %, une variation inter- et intradosages inférieure à 5 %. Si la normale est supérieure à 6 %, on peut considérer que le dosage n'est pas interprétable.
- Il n'y avait pas, jusqu'à récemment, de vraie technique de référence. Cependant, la technique HPLC et les techniques d'immunocompétition donnent des résultats en général fiables, contrairement aux microcolonnes, à l'électrophorèse et à la chromatographie d'affinité IMX.
- **Il existe en France une procédure nationale de standardisation, à laquelle les laboratoires doivent adhérer.**
- Avec ces réserves, on peut considérer qu'à une valeur de 6 % correspond une glycémie moyenne de 1,20 g/l, avec ensuite une progression linéaire de 0,30 g/l par incrément de 1 % (7 % = 1,50 g/l ; 8 % = 1,80 g/l ; 9 % = 2,10 g/l...).

* Le qualificatif « glycosylé » est réservé, par les biologistes, à la glycosylation enzymatique, la « glycation » désignant la glycosylation non enzymatique.

Des objectifs généraux aux objectifs personnels

Ces objectifs généraux expliqués au malade sont souvent difficiles à atteindre. Il est essentiel de fixer alors avec lui des objectifs intermédiaires. **Ces objectifs concernent non seulement les normes clinicobiologiques que l'on souhaite obtenir, mais aussi les changements de comportement nécessaires pour les atteindre :**

- On peut se contenter d'une glycémie à jeun inférieure à 1,60 g/l le matin à jeun avec une glycémie inférieure à 1,20 ou 1,30 g/l le soir avant le dîner lorsqu'il existe une élévation de la glycémie en fin de nuit, si l'HbA1c est à l'objectif.
- On peut se contenter d'une réduction pondérale modérée de quelques kilogrammes ou même renoncer à une réduction pondérale si on obtient une augmentation de l'activité physique quotidienne.

L'important est que l'objectif soit précis, si ce n'est chiffré, du moins évaluable. Le contrat devra donc porter sur le type d'activité physique quotidienne et sa durée, sur le nombre de glycémies capillaires au bout du doigt, par semaine, qui devront être notées sur un carnet amené lors des consultations, sur la prise médicamenteuse (il faut ici rappeler que les comprimés du midi sont souvent « oubliés » par le malade qui « oublie » aussi de le signaler à son médecin, lequel d'ailleurs « oublie » de lui poser la question).

L'objectif peut se limiter à la réalisation de l'examen du fond d'œil annuel quand le malade a « oublié » pour la énième fois de prendre son rendez-vous de consultation ophtalmologique !

Il peut porter sur des soins d'hygiène et de protection des pieds (par exemple : limiter la kératose, graisser tous les jours les pieds...).

Le délai entre deux consultations

Il dépendra des objectifs fixés et des souhaits du malade. Il peut être nécessaire de rapprocher les consultations pour motiver le patient, en lui expliquant l'importance de venir à la consultation même si l'objectif n'a pas pu être atteint, ne serait-ce que pour analyser les difficultés rencontrées. Ainsi, chaque consultation doit se terminer par un contrat avec le patient, et le médecin a également tout intérêt à se fixer à lui-même une tâche précise pour la consultation suivante (ne pas oublier de demander le bilan lipidique ou d'examiner les pieds, ou de vérifier telle ou telle connaissance du patient en matière diététique, ou de rediscuter de l'intoxication tabagique...). En effet, il ne saurait être question d'allonger de manière irréaliste le temps des consultations du médecin généraliste, mais il convient d'utiliser ce temps limité de façon adaptée à la maladie chronique, en évitant le rituel : échange formel, lecture des examens complémentaires, commentaires, remontrances et/ou recommandations, prise de la pression artérielle, renouvellement de l'ordonnance, prescription des examens complémentaires pour la prochaine consultation, dernières paroles d'encouragement...

Facteurs de risque et diabète : les objectifs du traitement

Objectifs glycémiques

- *Prévention de la macroangiopathie (sujet ayant plus de 15 ans d'espérance de vie)*

Il faut viser une HbA1c la plus proche possible de la normale s'il n'y a pas d'antécédent cardiovasculaire.

En cas d'antécédent cardiovasculaire, une HbA1c entre 7 et 8 % est acceptable, sans hypoglycémie sévère.

- *Prévention de la microangiopathie (sujet ayant plus de 15 ans d'espérance de vie)*

On peut distinguer un objectif idéal, avec des glycémies préprandiales inférieures à 1,10 g/l et une HbA1c inférieure à 6,5 %, et un objectif acceptable, avec des glycémies préprandiales inférieures à 1,20 g/l et une HbA1c inférieure à 7 % (normale : 4 à 5,6 %) en début de diabète.

Lorsque le patient en est au stade de l'insuline, une HbA1c entre 7 et 8 % est acceptable.

- *Prévention du risque infectieux (sujets âgés)*

Glycémies avant les repas < 1,80 g/l.

HbA1c < 9 %.

- *Prévention de la macrosomie fœtale lors de la grossesse*

Glycémies maternelles :

– < 0,90 g/l avant les repas ;

– < 1,20 g/l 120 min après les repas.

HbA1c normale.

Objectifs tensionnels

Pression artérielle $\leq 130/80$ mmHg.

Objectifs lipidiques

- *Prévention de la macroangiopathie*

Triglycérides $< 1,50$ g/l.

HDL-cholestérol $> 0,40$ g/l chez l'homme, $> 0,50$ g/l chez la femme.

LDL-cholestérol < 1 g/l si 2 autres facteurs de risque cardiovasculaire.

- *Prévention de l'aggravation d'une insuffisance coronaire*

LDL-cholestérol $< 0,70$ g/l.

Pour en savoir plus

Grimaldi A, *et al.* Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Charbonnel B. Des données de la médecine factuelle aux recommandations dans le traitement du diabète de type 2. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Passa P. Suivi du diabétique de type 2 : l'utile et l'inutile. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Halimi S. Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 : nouvelles propositions. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Les principes de la diététique du diabète non insulino-dépendant (diabète de type 2)

- Une alimentation équilibrée augmentant l'apport en glucides, limitant les apports en certaines graisses saturées et en alcool... ce n'est pas un régime, c'est l'alimentation conseillée pour toute la population... qui, hélas, ne l'observe pas !

Histoire de la diététique du diabète

Le père fondateur de la diététique du diabète est **Apollinaire Bouchardat**, Professeur d'hygiène à la faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine, qui a publié en **1883** un traité de 500 pages intitulé *De la glycosurie ou diabète sucré : son traitement hygiénique*.

On peut y lire :

Pendant les rigueurs du siège de Paris, j'ai vu le sucre disparaître des urines de trois malades qui étaient à une abstinence presque absolue et dont, il faut le dire aussi, l'alimentation totale était loin d'être suffisante. Ceci est conforme à une de mes anciennes observations, où j'ai constaté la disparition de la glycose des urines pendant la diète avec abstinence des sucres et des féculents. [...] Je conviens que lorsque l'on est obligé de diminuer beaucoup dans le régime la proportion des aliments fortement glycogéniques, il faut absolument les remplacer. Tout d'abord, on pense à la viande... [...] J'ai des raisons de croire que les muscles des animaux carnivores sont préférables à tous les autres. J'ai conseillé à un pauvre glycosurique qui était souvent à la gêne pour acheter de la viande d'utiliser la chair des chats et des renards, que, dans certaines conditions, on peut ainsi dire se procurer pour rien. Cet avis lui fut d'une grande utilité. [...] J'ai aussi conseillé du sang de veau pris à l'abattoir, plusieurs glycosuriques peuvent ainsi en avaler un grand verre sans dégoût et s'en trouvent très bien, mais l'éloignement des abattoirs, la répugnance que ce mets cause à plusieurs malades en restreignent beaucoup l'usage, dont j'ai cependant reconnu la réelle efficacité... [...] J'ai déjà insisté sur l'utilité de l'intervention des corps gras dans le régime du glycosurique, je dois encore revenir sur cette importante indication. [...] Pour les huiles, les graisses, j'en fais ingérer tout ce qui peut être absorbé par les chylifères et utilisé par l'exercice. J'ai soin de faire examiner les selles, pour diminuer la quantité journalière de ces aliments, s'ils traversent l'intestin sans être absorbés. [...] À quoi bon cet usage presque exclusif de lard et surtout de graisses rances ? Il faut, au contraire, éviter soigneusement le dégoût et ménager les susceptibilités de l'appareil digestif... Je me contenterai de dire ici que 150 à 200 g de corps gras dans les 24 heures m'ont toujours paru une quantité suffisante avec

l'aide des boissons alcooliques pour suppléer les féculents chez les malades atteints de glycosurie. [...] Un autre avantage que les corps gras présentent encore, c'est celui de peu séjourner dans l'estomac et de ranimer l'activité de la digestion intestinale, qui est languissante chez les glycosuriques. Le corps gras que je préfère est l'huile de foie de morue, une à trois cuillerées au repas du matin.

En 1946, Elliot Joslin, fondateur de la célèbre Joslin Clinic de Boston, publie la septième édition de son *Manuel diabétique à l'usage mutuel des médecins et des malades*.

On peut y lire :

Le régime des Esquimaux, plusieurs années auparavant, ressemblait à celui des diabétiques. Aujourd'hui, les Esquimaux, grâce au progrès des transports, et les diabétiques, grâce à l'insuline, consomment plus de glucides. Néanmoins, il est nécessaire de ne pas en consommer trop. Voici la comparaison de la composition en nutriments du régime du sujet normal et du régime du sujet diabétique pour un adulte de 60 kg absorbant 1800 calories par 24 heures :

Nutriment	Normal	Diabétique
Glucides	250 g	150 g
Protéines	60 g	75 g
Graisses	60 g	90 g

Les graisses sont donc passées de 150 g recommandés en 1883 par Bouchardat à 90 g recommandés en 1946 par Joslin. Étonnamment, lorsqu'on observe l'évolution diététique, on s'aperçoit que la population normale non diabétique consomme aujourd'hui ce que Joslin conseillait aux diabétiques en 1946 et qu'à l'inverse nous conseillons aujourd'hui aux diabétiques la diététique des sujets normaux de 1946, en augmentant toutefois la proportion de lipides (graisses) insaturées au détriment des graisses animales, principalement saturées (à l'exception des poissons gras).

La diététique : élément essentiel du traitement du DNID

Elle l'est au même titre que l'activité physique et la prise des médicaments, mais ses principes ont évolué. Il ne s'agit plus aujourd'hui d'un **régime hypoglycémique** mais d'un **régime normoglycémique, modérément hypocalorique, grâce à une réduction des boissons alcoolisées et des graisses**. Finalement, la composition du « régime » diabétique correspond à celle que les nutritionnistes et diététiciennes conseillent pour l'ensemble de la population.

Apports caloriques des nutriments

- 1 g de lipides = 9 kcalories.
- 1 g de glucides = 4 kcalories.
- 1 g de protéides = 4 kcalories.
- 1 g d'alcool = 7 kcalories

Chez l'obèse, le régime doit être modérément hypocalorique

La restriction calorique proposée dépend des résultats de l'évaluation des consommations alimentaires habituelles. Proposer un régime à 2000 calories par jour à quelqu'un qui consomme habituellement 2500 Kcalories est déjà une réduction importante. Lui proposer 1500 calories est pour le moins irréaliste. Il est exceptionnel, en pratique diabétologique courante, de devoir descendre en dessous de 1500 calories par jour. Cette restriction des apports caloriques doit être hiérarchisée. Elle doit porter prioritairement sur la consommation d'alcool qui peut le plus souvent être divisée par deux. Rappelons qu'une bouteille (75 cl) de vin à 11° apporte 460 calories, un verre de vin 70 calories, un verre de 10 cl de porto 150 calories, un double whisky 140 calories, une dose de whisky (= 3 cl) 70 calories.

Il y a alcool et alcool, mais un verre reste toujours un verre

- Un litre de **vin** à 10° contient 80 g d'alcool par litre, soit 10 g dans un verre ballon de 130 ml.
- Un litre de **bière** à 5° contient 40 g d'alcool, soit 10 g dans un « demi » de bière de 250 ml.
- Un litre de **boissons anisée alcoolisée** à 45° contient 390 g d'alcool, soit 9 g dans une dose de 25 ml.
- Un litre de **whisky** à 40° contient 320 g d'alcool par litre, soit 9 g dans une dose de 30 ml.

En résumé, un verre de boisson alcoolisée (dose servie au bar) apporte 10 g d'alcool (soit 70 calories) et augmente l'alcoolémie de 0,20 g (l'alcoolémie revenant à 0 en 2 h).

La restriction calorique doit ensuite porter sur les graisses

Elles sont pures (huiles, beurre, margarine) ou elles sont contenues dans les aliments ou apportées par leur préparation (fritures, sauces, charcuteries, fromages gras, viandes grasses, amuse-gueules, pâtisseries, chocolat...). Un gramme de lipides apporte en effet 9 calories contre 4 calories pour 1 g de glucides ou 1 g de protides (1 cuillerée à soupe d'huile = 100 kcalories). De plus, l'absorption et le stockage des graisses facilités par l'hyperinsulinisme du DNID se font avec un haut rendement énergétique (c'est-à-dire avec un faible coût). Ceci explique qu'à calories égales, on grossit plus facilement en absorbant des lipides que des glucides. Mais l'hyperinsulinisme induit par exemple par l'absorption de boissons sucrées facilite le stockage des graisses, notamment en activant la lipoprotéine lipase adipocytaire. On proposera donc une diminution importante de la consommation antérieure des aliments les plus gras et on conseillera un

mode de cuisson allégé en graisses (voir annexe : « Conseils aux diabétiques »). En revanche, le bénéfice calorique des yaourts maigres à 0 % MG est tout à fait limité puisqu'un yaourt nature ne contient que 1 g de lipides, soit 9 calories supplémentaires.

1 kcalorie lipidique n'est pas égale à 1 kcalorie glucidique

Le coût énergétique du stockage des graisses n'est que de 2 à 4 % de l'énergie apportée par les lipides ingérés (rendement > 95 %). Par contre, le coût de la lipogenèse à partir du glucose représente 24 % de l'énergie glucidique absorbée (rendement : 75 %).

Ce n'est qu'en troisième ligne qu'il faut éventuellement diminuer l'apport en glucides

Le pain peut ainsi être réduit à 150 g par jour (environ une demi-baguette), en rappelant que 50 g de pain sont équivalents à 4 biscottes. Les féculents doivent être maintenus en proposant une alternance pain ou féculents et en suggérant leur association systématique à des légumes. En effet, les féculents au même titre que la viande sont des aliments favorisant la satiété.

Pour éviter les compulsions ou les grignotages de fin d'après-midi, il faut proposer au moins trois repas par jour

Petit-déjeuner, déjeuner, dîner, en insistant sur l'importance de ne pas sauter le petit-déjeuner. Il est parfois souhaitable de proposer la prise d'une collation systématique à 16 h ou 17 h (fruit et/ou laitage + thé ou café).

Les apports glucidiques doivent être fragmentés afin d'éviter les poussées hyperglycémiques. Il convient donc de proposer des repas mixtes en évitant les repas trop hyperglucidiques comme l'est le petit-déjeuner à la française. Il est souhaitable, lorsque cela est possible, de modifier la composition du petit-déjeuner en associant au café ou au thé deux biscottes ou une tranche de pain beurrées, du lait, un yaourt ou une portion de fromage, ou une tranche de jambon, et éventuellement un fruit.

Préférer les graisses insaturées, surtout les huiles riches en acides gras oméga 3

Si toutes les graisses ont la même valeur calorique (1g = 9 calories), seules les graisses saturées (graisses d'origine animale en dehors des poissons gras riches en acides gras polyinsaturés oméga 3, c'est-à-dire : la charcuterie, les viandes grasses et les fromages en excès, ainsi que certaines margarines comme la Végétaline® ou l'huile de palme ou de coprah qui favorisent l'insulinorésistance

et l'athérosclérose. On recommande donc aux personnes diabétiques comme à l'ensemble de la population d'augmenter la consommation en poissons gras) et en huiles végétales poly- et mono-insaturées. Les huiles mono-insaturées (huiles d'olive, d'arachide, de colza) améliorent l'insulinosensibilité et augmentent le HDL 2-cholestérol, favorisant l'épuration des dépôts de cholestérol vasculaires. Les graisses de poisson et l'huile de colza (« ω 3 poly-insaturées ») auraient de plus un effet antithrombogène. La mode est donc au « régime méditerranéen » !

La séparation ancienne entre sucres lents et sucres rapides a été complètement révisée

En effet, pendant longtemps, on a cru que les sucres complexes (amidon) étaient les sucres lents, alors que les sucres simples (mono- ou disaccharides : saccharose, lactose, fructose) étaient des sucres rapides. En fait, il n'en est rien. L'amidon du pain ou des biscottes, « débobiné » quasi instantanément par les amylases digestives, est un aliment hyperglycémiant, alors que le chocolat est un aliment peu hyperglycémiant !

On distingue en effet aujourd'hui deux notions :

- **La rapidité de l'ascension glycémique** après l'ingestion de glucides. Elle dépend essentiellement du temps de transit gastrique et de l'accessibilité aux enzymes digestives. La rapidité de la vidange gastrique est diminuée par l'augmentation de la teneur en graisses et en protéines et par la richesse en fibres alimentaires. De même, les aliments solides sont digérés plus lentement que les liquides (la pomme plus lentement que le jus de pomme) et les aliments froids sont moins rapidement absorbés que les aliments tièdes. Dans un repas mixte (glucido-protido-lipidique), il existe une vitesse moyenne de transit gastrique (Porsches® et camions roulent à la même vitesse dans un embouteillage). Quant à l'accessibilité aux enzymes digestives, elle dépend surtout de l'existence éventuelle d'une enveloppe fibreuse plus ou moins respectée par une préparation industrielle et par la cuisson.
- **L'index glycémique**, c'est-à-dire l'importance de l'hyperglycémie (surface sous la courbe) provoquée par un aliment, relativement à un aliment de référence (glucose ou pain). La notion d'index glycémique renvoie donc au degré de digestibilité enzymatique des amidons au niveau de l'intestin grêle, les glucides non absorbés étant transformés au niveau du côlon par fermentation bactérienne en acides gras à courte chaîne. Il existe donc physiologiquement une maldigestion des glucides amylacés, variable selon l'origine botanique des amidons, la préparation industrielle, la cuisson, l'association à des graisses...

Ainsi, on peut distinguer trois types d'aliments :

- le pain, la pomme de terre, la semoule, les carottes qui ont comme le glucose un index glycémique élevé (70–100), qui sont donc fortement hyperglycémiant ;
- les fruits, les pâtes alimentaires, le riz, le sucre (saccharose) qui ont un index glycémique moyen (40–60), qui sont donc modérément hyperglycémiant ;
- le fructose, les laitages, les légumineuses (haricots, lentilles) qui ont un index glycémique bas (20–40), qui sont donc peu hyperglycémiant.

Les conséquences pratiques des nouvelles notions sont essentiellement de deux ordres

Dans le cadre d'un repas mixte, la vitesse de transit gastrique est globale et un dessert sucré n'est pas plus hyperglycémiant que la consommation d'une quantité glucidique équivalente de pain (mais le dessert sucré est souvent aussi riche en graisse et donc très calorique !).

Les aliments gardent leur index glycémique, y compris dans le cadre d'un repas mixte. Le pain doit donc être surveillé chez le diabétique non insulino-dépendant, car il est fortement hyperglycémiant. En théorie, mieux vaut consommer des pâtes ou des légumes secs que du pain ou de la semoule, mais en pratique, force est de tenir compte des goûts et des habitudes des diabétiques... À l'inverse, la consommation de deux à trois fruits par jour peut être conseillée chez le diabétique non insulino-dépendant.

Le conseil diététique doit porter tout autant sur la façon de manger que sur la composition de l'alimentation

Un certain nombre de conseils comportementaux peuvent être rappelés. Ils doivent être reformulés et individualisés de façon contractuelle avec le malade.

Il est conseillé :

- de s'asseoir pour manger (de ne pas grignoter debout à la porte du réfrigérateur) ;
- de mettre un couvert et de se servir et non de manger directement dans la casserole ou la marmite ;
- de fixer avant le repas la quantité d'un certain nombre d'aliments dont la consommation doit être limitée (par exemple : un verre de vin, deux rondelles de saucisson, un ou deux morceaux de pain, etc.) ;
- de ne pas saucer allègrement les sauces, de ne pas mettre de beurre sur la table ;
- de se servir correctement du plat de féculents, mais de ne pas se resservir ;
- de prendre des légumes verts à volonté ;
- de boire entre les plats ;
- de manger lentement en faisant des pauses et en prenant l'habitude de reposer les couverts sur la table (c'est-à-dire de laisser le temps à la sensation de satiété de se développer).

Les édulcorants peuvent être utilisés chez les diabétiques comme chez les non-diabétiques

Leur seul intérêt réel chez les diabétiques est de :

- Edulcorer des boissons chaudes ou froides avec des « sucrettes » à base d'aspartame, de saccharine, d'acésulfame, de stévia, etc.

- Permettre la consommation (individuelle ou conviviale) de boissons sucrées, type sodas ou Coca-Cola®, ou de certains entremets. Mais le patient diabétique doit tout particulièrement apprendre à se méfier des appellations trompeuses :

« Sans sucre » veut dire sans saccharose mais...

... Cela ne signifie pas sans glucides. Exemple : les jus de fruits sans « sucres » (sans saccharose) contiennent le « sucre » (fructose) des fruits. De même, les bonbons sans « sucres » contiennent les dérivés du glucose appelés « polyols » qui sont des « glucides assimilables ».

« Allégé en graisses » ou « allégé en glucides »

« Allégé en graisses » ou « allégé en glucides » veut dire que l'aliment allégé contient au minimum 25 % de moins du nutriment concerné.

Le terme « light » ou « ligne » ou « minceur »

Le terme « light » néanmoins n'a pas toujours grande signification. Ainsi, certains chocolats « light » contiennent certes moins de glucides mais nettement plus de lipides ! Ils peuvent donc être plus caloriques. Autant consommer un bon chocolat et, pour éviter la « chocolatomanie », on peut conseiller de prendre un carré de chocolat avec le café, selon la tradition italienne (le goût amer stoppe l'envie persistante du goût sucré).

Le diabétique peut-il prendre des substituts de repas ?

- Peut-il utiliser les produits vendus librement en pharmacie, voire en grandes surfaces (Substi 500®, Slim-fast®, Milical®, Gerlinéa®...) ?
- Chez les patients diabétiques ayant une obésité, ces substituts peuvent être prescrits dans deux circonstances :
 - soit comme substitut d'un des trois repas, mais à condition d'y ajouter un fruit et/ou un laitage afin de maintenir un équilibre alimentaire et à la condition que les deux autres repas soient maintenus et équilibrés ;
 - soit comme collation, notamment en fin d'après-midi, pour éviter une compulsions ou un grignotage. **Attention** : en cas de prescription d'hypoglycémifiants oraux, en particulier de sulfamides hypoglycémifiants, il faudra adapter la posologie pour éviter tout risque hypoglycémique en particulier en fin d'après-midi vers 18-19 h (heure habituelle d'hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémifiants).

Il est devenu classique de reconnaître la difficulté du traitement de l'obésité, en avouant l'échec de la faculté en la matière

Néanmoins, il importe de distinguer deux types de patients diabétiques :

- le patient qui consulte pour diabète, qui n'était pas obèse à 20 ou 30 ans, mais qui a pris quelques dizaines de kilos mal placés (au niveau de la partie

supérieure du corps) au « fil de la vie » (arrêt du sport, grossesses, soucis familiaux, stress professionnel, repas d'affaires...). Bien qu'il « mange mal », il ne présente pas de troubles du comportement alimentaire. Le conseil diététique pourra être très efficace et durable ;

- **le patient qui consulte pour obésité**, souvent après de nombreuses expériences, toutes initialement efficaces parfois même spectaculairement, mais toutes secondairement décevantes. Le plus souvent, il existe des troubles du comportement alimentaire et *la prise en charge devra être essentiellement psychologique (histoire personnelle ; analyse des sentiments ; estime de soi ; relations interpersonnelles, familiales et professionnelles ; projets de vie...)*. Les consultations devront être initialement rapprochées.

Il importe au moins de ne pas commettre un certain nombre d'erreurs

- **Fixer un objectif irréaliste**, type retour au poids idéal, **alors que** le plus souvent une perte de quelques kilos permet d'obtenir un bénéfice métabolique appréciable. Le plus difficile est sûrement de maintenir la réduction pondérale initialement obtenue grâce à la poursuite de l'équilibre alimentaire. En règle générale, il ne faut pas prescrire de « régime », mais, à partir de l'entretien alimentaire, discuter avec le patient de ce qu'il pourrait réellement faire pour réduire ses apports caloriques, en fixant si possible des objectifs simples mais réalistes, chiffrables, permettant une évaluation. Les régimes hypocaloriques sévères sont des induceurs de troubles du comportement alimentaire dont le plus banal comporte la séquence : absence de petit-déjeuner, déjeuner très léger et rapide, fringales incontrôlables en fin d'après-midi, parfois suivies d'un grignotage vespéral. La volonté ainsi affirmée chaque nouveau jour s'effondre chaque soir sous la pression d'un besoin irrésistible dont l'assouvissement est suivi d'une culpabilité effacée à l'aube par un nouvel accès de volontarisme.

Il est important d'expliquer au patient que la « restriction cognitive » entraîne une perte de la perception des signaux internes de rassasiement et de satiété, favorisant à long terme la prise alimentaire. Il est également important d'expliquer que les pertes de poids rapidement spectaculaires sont habituellement suivies d'une reprise de poids au-delà du poids initial avec une résistance de plus en plus grande à la perte de poids sous régime hypocalorique (effet « yo-yo »).

- **Remettre une feuille de régime, au lieu de pratiquer une évaluation alimentaire et comportementale** qui permet de mesurer non seulement les apports alimentaires quantitativement et qualitativement mais aussi, et peut-être surtout, d'analyser la façon dont le(la) patient(e) s'alimente. La conduite alimentaire révèle en effet le rapport psychologique de chacun à la nourriture, dont les aménagements proposés devront tenir compte.

La tenue d'un carnet alimentaire pendant quelques jours ou quelques semaines peut être utile pour faire prendre conscience au malade à la fois de ses erreurs diététiques (régime souvent trop lipidique) mais aussi de ses comportements alimentaires qu'il pourra ainsi essayer de modifier.

- **Interdire des aliments en général, les glucides en particulier**. Contrairement à ce que l'on voit encore faire très souvent, ni le pain, ni les féculents,

ni les fruits ne sont interdits aux diabétiques. Les ennemis du diabétique sont plutôt les graisses plutôt la consommation importante de graisses. Mais là encore, s'il faut réduire, il ne faut pas interdire.

■ **Prescrire sans enseigner** et notamment sans corriger un certain nombre de croyances diététiques :

- L'immense majorité des diabétiques ignorent que le pain contient 50 % de glucides, c'est-à-dire que 50 g de pain (soit un petit pain) correspondent à 5 morceaux de sucre n° 4. Il n'y a aucun avantage à consommer du pain au gluten, ou du pain complet, ou des biscottes : 100 g de pain sont l'équivalent de 8 biscottes.
- Contrairement à ce que croient souvent les patients, toutes les huiles sont aussi caloriques, même si les huiles mono- et poly-insaturées sont bénéfiques en matière d'athérome. Seule l'huile de paraffine est acalorique, constituant un bon laxatif.
- Le gruyère n'est pas un fromage de régime. Il est recommandé chez les personnes âgées et les enfants en raison de sa richesse en calcium, mais il est un des fromages les plus riches en lipides. Le pourcentage de lipides des fromages est calculé sur leur poids sec et non sur leur poids hydraté (par exemple : 100 g de fromage blanc à 40 % de matière grasse = 8 g de lipides, alors que 100 g de camembert à 45 % de matière grasse = 22 g de lipides).
- Les boissons alcoolisées en général, et le vin en particulier, ne contiennent pas de sucre mais apportent des calories. Seuls les vins doux, les vins cuits, la bière, le cidre contiennent des glucides en plus de l'alcool. Cela dit, les travailleurs de force n'ont pas plus besoin d'alcool que les autres...
- Les viandes et les féculents ont un haut pouvoir satiétogène, contrairement aux aliments fortement glucidolipidiques tels que les gâteaux, les amuse-gueules, l'association pain-charcuterie ou pain-fromage. L'astuce du « régime Montignac », nouvelle version du régime Atkins, consiste à exclure l'association lipides-glucides. Il est sûr que la consommation de pâté ou de fromage sans pain a toutes les chances d'être assez vite limitée...
- Un régime équilibré n'entraîne pas de carence en vitamines ou en oligo-éléments.

■ Enfin, la dernière erreur, et peut-être la plus grave, consiste à **céder à l'obsession calorique** punitive et culpabilisante ou des « régimes d'exclusion » uniquement protidique comme Dukan, qui à terme font grossir. Il faut au contraire proposer au malade une politique plus globale d'entretien et de préservation de la santé grâce à une hygiène de vie comportant en particulier une activité physique régulière et peut-être des séances de relaxation ou de médiations corporelles (Tai-chi, danse-thérapie, etc.)... On peut notamment proposer au patient un contrat d'ensemble, un excès alimentaire pouvant être compensé par une activité plus importante dans les heures suivantes.

Rappelons la nécessité de respecter les indications et les contre-indications de la chirurgie de l'obésité telles qu'elles ont été définies par les associations scientifiques françaises : « Cette procédure s'adresse aux sujets présentant une obésité majeure retentissant sur la santé et présentant un risque opératoire acceptable.

Les indications sont :

- les obésités morbides (indice de masse corporelle [IMC] égale ou supérieure à 40) et exposant à des complications importantes non contrôlées par un traitement spécifique ;
- les obésités d'IMC entre 35 et 40 avec comorbidité menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : cardiorespiratoire, articulaire, métabolique sévère non contrôlé par un traitement intensif. »

En toute hypothèse, l'indication ne peut être envisagée que chez des patients ayant eu accès à une prise en charge médicale spécialisée d'au moins 1 an, comprenant des approches complémentaires (diététique, activité physique, prise en charge psychologique, traitement des complications).

Pour en savoir plus

Bouchardat A. De la glycosurie ou diabète sucré : son traitement hygiénique. Paris: Librairie Germer Baillière et C^{ie}; 1883.

Jenkins DJ, Jenkins AL. Nutrition principles and diabetes : a role for « lente carbohydrate » ? *Diabetes Care* 1995;18(11):1491-8.

Grimaldi A, et al. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2005.

Monnier L, Colette C. Thérapeutique nutritionnelle du diabète de type 2 : de la théorie à la pratique. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2005.

Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Traité de diabétologie. Paris: Éditions Pradel; 1990.

Wolever TMS. Glycaemic index revisited. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP, editors. *The Diabetes Annual*. Amsterdam: Elsevier; 1993, p. 258-73.

INRA. Expertise collective sur les déterminants du comportement alimentaire. Site internet Disponible sur le web : <http://www.inra.fr/content/download/25210/330227/version/2/file/esco-inra-comportements-chapitre2.pdf> [consulté 08 octobre 2012].

Agence Nationale De Sécurité Sanitaire de l'alimentation. Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement. Novembre 2010.

Agence Nationale De Sécurité Sanitaire de l'Alimentation. Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés pour les acides gras. Juillet 2011.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Rapport glucides et santé. Octobre 2004.

Fiona S, Atkinson RD, Kaye Foster-Powell RD, Jennie C, Brand-Miller. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care* December 2008;31(12):2281-3.

Annexe

Conseils aux diabétiques

Les matières grasses

Les quantités de matières grasses utilisées doivent être contrôlées : elles sont une source calorique importante.

Elles sont **d'origine animale** :

- à partir des graisses du lait : crème fraîche, beurre ;
- à partir des viandes : saindoux, graisse d'oie...

Elles sont **d'origine végétale** :

- à partir des plantes : huile, margarine végétale, Végétaline®.

Choisir en quantité (du moins gras au plus gras)

- crème allégée 15 %
- crème fraîche 30 %
- « beurre, margarine, pâte à tartiner » allégé à 41 %
- mayonnaise allégée 40 %
- « margarine » allégé à 65 %
- Beurre 80 %
- margarine ordinaire (papier aluminium) 80 %
- Végétaline® 80 %
- toutes les huiles 100 %
- mayonnaise 100 %

Choisir en qualité (attention à la quantité !)

Les acides gras saturés	Les acides gras mono-insaturés	Les acides gras poly-insaturés
Les neutres	Les très bons (oméga-9)	Les bons (oméga-6)
Beurre, crème fraîche, fromages gras	Olive, arachide, colza, mélange de 4 huiles ordinaires (Isio 4®), graisses d'oie et de canard	Tournesol, maïs, noix, soja, pépin de raisin
Les mauvais		Les très bons (oméga-3)
Saindoux, margarines ordinaires (papier aluminium), Végétaline®, huile de palme et de coprah, gras des viandes, charcuteries		Colza, poissons gras

Comment utiliser les matières grasses ?

Crues ou fondues	Toutes les huiles, beurre, crème fraîche, margarines
Fritures plates (180 °C max.), rôti, braisé, sauté	Toutes les huiles (sauf soja, noix et colza)
Fritures profondes	Huiles d'olive et d'arachide, Végétaline®, margarines ordinaires

Comment cuisiner « sans ou avec peu de graisse » ?

Utiliser plutôt :

- la cuisson à l'eau ;
- la cuisson à la vapeur ;
- la cuisson au four : inutile de graisser les plats, l'aliment en perdra de lui-même, ou utiliser tout simplement de l'eau et des aromates ;
- la cuisson au micro-ondes : c'est le plus pratique ;
- la cuisson au bain-marie ;
- la cuisson à l'étouffée ;
- la cuisson au gril ;
- la cuisson en papillote (enveloppée dans du papier aluminium) ;
- la cuisson à la poêle : de nombreuses poêles à fond épais et revêtement antiadhésif sont disponibles à l'heure actuelle et nécessitent peu ou pas de matières grasses pour leur utilisation ;
- les fondues à base de bouillon de légumes (à l'asiatique) ;
- les pierrades ;
- le tournébroche.

Les fromages

- 1 portion de fromage = 30 à 40 g.
- 1 portion de fromage blanc = 100 g.

	% de lipides réels
Fromage blanc ou 3 petits suisses à 40%	10
Fromage blanc ou 3 petits suisses à 20%	5
Fromage blanc ou petits-suisses 0 %	0
Fromages allégés	10 à 15
Pont-l'évêque, saint-paulin, camembert, édam, brie, chaurouce	20 à 25
Beaufort, morbier, roquefort, bleu, reblochon, carré de l'est, coulommiers, emmental, gruyère, comté, cantal, saint-nectaire, vacherin, crottin, saint-marcellin, munster, raclette, gouda, tomme...	25 à 30
Doubles et triples crèmes : Boursault®, Boursin®, Caprice des Dieux®...	35 à 40

La consommation de graisses détermine l'apport calorique

- Pour un même apport protéique, l'apport calorique dépend de la quantité de lipides :
 - 100 g de poisson maigre ou de viande maigre apportent 100 calories ;
 - 100 g de viande (ou de poisson gras) apportent 200 calories ;
 - 100 g de fromage apportent 300 calories ;
 - 100 g de charcuterie apportent 400 calories.
- Pour un même apport glucidique, l'apport calorique dépend de la quantité de lipides :
 - 200 g de purée (15 % de glucides) + 1 noix de beurre ≈ 300 calories ;
 - 100 g de frites ≈ 15 frites (30 % de glucides) ≈ 400 calories ;
 - 100 g de chips ≈ 1 paquet moyen ≈ 500 calories ;
 - 100 g de pâtes (20 % de glucides) ≈ 100 calories ;

- 100 g de pâtes + 10 g de beurre \approx 200 calories ;
- 100 g de pâtes italiennes (sauce bolognaise) \approx 100 calories.

Les glucides

Quelques rappels pratiques

- 100 g de pommes de terre = 2 pommes de terre de la taille d'un œuf.
- 100 g de cerises = 15 cerises.
- 1 belle pomme = 150 g.
- 1 pain parisien = 400 g.
- 1 baguette = 250 g.
- 1 petit pain = 50 g.
- 150 g de féculents = 6 cuillerées à soupe.
- 1 portion de fromage type camembert = 30 g.
- 1 portion de fromage blanc = 100 g.
- 1 cuillère à soupe = 20 cm³.
- 1 cuillère à café = 5 cm³.

Les équivalences glucidiques

- 50 g de pain apportent 25 à 30 g de glucides.
- 4 biscottes ou triscottes.
- 2 tranches de pain grillé ou 3 « petits grillés suédois ».
- 1 pain azyme.
- 3 tranches de Wasa® ou Cracotte®.
- 3 tranches de pain de mie ou brioché (type Jacquet®).
- 40 g de farine ou Maïzena® ou tapioca.
- 40 g de céréales (corn-flakes, muesli, flocons d'avoine...).
- 1 pain au lait.

À l'occasion

- 1 croissant ou 1 brioche.
- 1 gaufre ou 3 fines crêpes.
- 1 fine tranche de cake ou de quatre-quarts.
- 2 madeleines ou 10 boudoirs.
- 5 à 6 sablés ou petits-beurre.
- 1 petit éclair ou 1 tartelette.
- 1 blini.

150 g de féculents (cuits) apportent également 25 à 30 g de glucides

- 3 pommes de terre (de la taille d'un œuf).
- 5 cuillères à soupe de pâtes ou de semoule (couscous, taboulé) ou de haricots secs.
- 7 cuillères à soupe de riz ou de lentilles.
- 7 à 9 marrons.
- 200 g de purée (4 cuillères à soupe).

À l'occasion

- 100 g de frites ou pommes de terre sautées (une quinzaine).
- 60 g de chips.
- 200 g de raviolis, cannellonis, lasagnes, quenelles...

- 200 g de tarte salée ou de quiche lorraine.
- 100 g de pizza (un quart de pizza ou 1 mini-pizza).
- 2 petits croque-monsieur ou 1 hamburger.
- 2 crêpes salées fourrées (au jambon, au fromage...).

Produits allégés « sans sucres » : trompeurs ou intéressants ?

De plus en plus, les rayons de supermarchés proposent des aliments légers, allégés, « light ». Afin de connaître la composition de ces produits, la lecture minutieuse des étiquettes s'impose.

La mention « **sans sucres** » signifie seulement que le produit ne contient pas de saccharose, c'est-à-dire de sucre, celui que l'on met dans le café. En revanche, l'aliment peut être édulcoré (sucré) avec d'autres sucres (glucides), des polyols (sorbitol, xylitol, mannitol) ou du fructose, qui est le sucre des fruits. Ces autres sucres sont tout aussi caloriques que le sucre normal. Ainsi, la confiture « sans sucres » contient en réalité du fructose à la place du saccharose et les chewing-gums « sans sucres » des polyols et de l'aspartame.

La mention « **allégé** » concerne un produit qui présente une réduction importante de l'un de ses constituants (au moins 25 % par rapport au produit de référence). Ainsi, la confiture « allégée » contient 40 g de glucides pour 100 g de confiture, alors qu'une confiture normale en contient 60 à 70 g.

La mention « **léger** » ou « **light** » englobe des produits très divers : les boissons « light » sont généralement édulcorées à l'aspartame ou à la saccharine, qui sont des édulcorants non caloriques. En revanche, le chocolat « light » contient le plus souvent, en plus de l'aspartame, des polyols sucrés caloriques et une augmentation du pourcentage des graisses.

Ces produits sont-ils valables pour un diabétique ?

En réalité, **seuls les produits ne contenant pas de glucides peuvent être intéressants** : les boissons « light », les laitages à l'aspartame. En revanche, ni la confiture « sans sucres », ni le chocolat « light », ni les chewing-gums « sans sucres » ne sont réellement intéressants.

Il faut rester prudent, lire les étiquettes jusqu'au bout et apprendre à reconnaître les différents glucides qui se cachent derrière les aliments « sans sucres ».

Exemples de « répartition alimentaire » pour un diabétique

Apports correspondant à 2000 calories par jour environ

Matin

- café ou thé, **sans sucre**
- lait demi-écrémé
- 1 petit pain ou 4 biscottes beurrées (10 g)

Midi

- crudités + vinaigrette (1 c à café d'huile)
- viande ou équivalent
- légumes verts + 150 g de féculents
- fromage ou laitage sucré (10 g)
- 1 fruit
- 50 g de pain
- 10 g de matières grasses pour la cuisson

Soir

- potage **ou** crudités + vinaigrette (1 c à café d'huile)
- viande **ou** équivalent
- légumes verts + 150 g de féculents
- fromage **ou** laitage sucré (10 g)
- 1 fruit
- 50 g de pain
- 10 g de matières grasses pour la cuisson

Apports correspondant à 1500 calories par jour environ*Matin*

- café **ou** thé, **sans sucre**
- lait demi-écrémé
- 1 petit pain **ou** 4 biscottes beurrées (10 g)
- 1 coupelle de margarine

Midi

- crudités + vinaigrette (1 c à café d'huile)
- viande **ou** équivalent
- légumes verts
- fromage **ou** laitage, **sans sucre ou édulcoré**
- 1 fruit
- 50 g de pain **ou** 150 g de féculents
- 5 g de matières grasses pour la cuisson

16 h

Le fruit ou le laitage du déjeuner peuvent être reportés comme collation de 16 h.

Soir

- potage **ou** crudités + vinaigrette (1 c à café d'huile)
- viande **ou** équivalent
- légumes verts
- fromage **ou** laitage, **sans sucre ou édulcoré**
- 1 fruit
- 50 g de pain **ou** 150 g de féculents
- 5 g de matières grasses pour la cuisson

La restauration rapide

Moins de 300 calories	1 salade + sauce (jardin, crevettes, thon, etc.) 1 sundae
300 à 400 calories	1 croque-monsieur
	1 hot-dog
	1 hamburger
	1 cheeseburger
	6 chicken nuggets

	1 quiche
	1 mini-pizza
	1 croissant au jambon
	1 frite « moyenne »
	1 milk-shake
400 à 500 calories	1 « Big Mac »
	1 sandwich (charcuterie, fromage)

Pour en savoir plus

Golay A, *et al.* Behavioural and cognitive approach to obese persons. *Diabetes Metab* 2001;27(1):71-7.

Le Barzic M, Pouillon M. La meilleure façon de manger. Paris: Odile Jacob; 1998.

Activité physique et diabète non insulino-dépendant

- › L'activité physique est aussi importante pour le traitement du diabète de type 2 que l'équilibre alimentaire.
- › L'activité physique, ce n'est pas seulement le sport ! C'est aussi l'activité quotidienne (marche à pied, montée des escaliers, natation, vélo, jardinage, promenade du chien...). Pour être efficace, elle doit être suffisamment prolongée et régulière. Il s'agit d'un changement de comportement.

L'importance de l'activité physique est démontrée dans la prévention et le traitement du diabète de type 2 mais, en pratique, elle reste encore sous-estimée et difficile à mettre en œuvre. Les traités de diabétologie, les brochures et les revues pour patients diabétiques insistent surtout sur la pratique sportive du diabétique de type 1 (insulino-dépendant). Dans l'étude *Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques* (ENTRED 2007), seulement 18 % des patients diabétiques interrogés déclaraient souhaiter plus d'informations sur l'activité physique (contre 45 % pour l'alimentation, par exemple). Soixante-quatre pour-cent des médecins interrogés signalaient que l'adhésion aux conseils en activité physique était un problème difficile à résoudre en pratique. L'affirmation de l'importance de l'activité physique ne relève pas d'un acte de foi ou d'un simple effet de mode. Elle a une triple justification : physiopathologique, épidémiologique et clinique.

Activité physique et sédentarité

L'activité physique est définie par « tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques, entraînant une dépense d'énergie supérieure à celle du repos ». Cela inclut le sport mais aussi l'activité dans la vie quotidienne, dans le cadre professionnel, celle liée aux transports et réalisée au cours des loisirs.

L'activité physique est le plus souvent quantifiée en termes de MET (*metabolic equivalent task*, « équivalent métabolique »). Un MET correspond à la dépense énergétique d'un sujet au repos, assis, pendant 1 h. Cela correspond à peu près à 1 kcal/kg de poids. On parle d'activité de faible intensité quand la dépense énergétique est inférieure à 3 METs, d'activité d'intensité modérée entre 3 et 6 METs et d'activité de forte intensité entre 6 et 9 METs. Le **tableau 8.1** illustre la dépense énergétique au cours de quelques activités courantes.

La sédentarité est l'autre comportement à prendre en compte, car elle est indépendante de l'activité physique et a des conséquences importantes sur le niveau d'activité. La sédentarité correspond aux comportements au cours desquels la position assise ou couchée est dominante et la dépense énergétique

Tableau 8.1**Équivalences d'activité en fonction de leur intensité**

Activités légères	Activités modérées	Activités intenses
Moins de 3 METs	Entre 3 et 6 METs	Plus de 6 METs
<ul style="list-style-type: none"> • Marcher lentement • Nage lente • Jardiner • Pédaler à vélo sans faire d'effort • Nettoyer les meubles, dépoussiérer 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcher rapidement (6 km/h) • Jouer au golf en portant ses clubs • Nage normale • Tondre la pelouse • Jouer au tennis en double • Faire du vélo à 8–14 km/h sur terrain plat ou peu pentu • Step, gymnastique ou autres exercices aérobies 	<ul style="list-style-type: none"> • Courir, marche sportive • Nage de compétition • Faucher • Jouer au tennis en simple • Faire du vélo à plus de 15 km/h ou en montée

1 MET correspond à la dépense énergétique au repos, soit 1 kcal par kg de poids corporel et par heure.

très faible, voire nulle (1 à 1,5 MET). Il s'agit d'activités telles que regarder la télévision ou des vidéos, travailler sur ordinateur, lire, conduire... activités nettement favorisées par la disponibilité actuelle des multiples types d'écran (ordinateur, télévision, téléphones portables...).

Plusieurs types d'entraînement sont possibles : entraînement en endurance, entraînement *en* résistance et entraînement *contre* résistance. Les activités citées dans les recommandations d'activité physique pour les personnes diabétiques concernent l'endurance et l'entraînement *contre* résistance (cf. infra). Leurs principales caractéristiques sont présentées dans le [tableau 8.2](#).

La physiopathologie

Le tissu musculaire est quantitativement le tissu le plus important pour le métabolisme du glucose.

La contraction des fibres musculaires repose sur la transformation d'énergie chimique (ATP) en énergie mécanique. Les réserves d'ATP ne permettent que quelques contractions (pendant environ 8 s). Il faut donc une synthèse d'ATP, possible à partir de trois voies :

- La voie anaérobie alactique entre en jeu dès les premières secondes de la contraction musculaire : créatine phosphate $ADP \rightarrow ATP + \text{créatine}$. Cette réaction ne fait pas intervenir l'oxygène et ne produit pas d'acide lactique ; elle a une durée très brève de quelques secondes.
- La voie anaérobie lactique permet une production d'ATP par glycolyse sans utilisation d'oxygène. Elle entraîne une production d'acide lactique et ainsi une acidification du muscle. Le rendement est faible et sa mise en œuvre limitée dans le temps.
- La voie aérobie comprend la glycolyse aérobie et la β -oxydation des acides gras. Les substrats énergétiques du muscle sont donc les glucides et lipides, stockés en intramusculaire (glycogène et triglycérides), puis venant des organes de stockage (foie et adipocytes). Elle peut être utilisée de façon très prolongée. La participation relative de l'un ou l'autre substrat dépend de

Tableau 8.2**Caractéristiques des entraînements en endurance, en résistance et contre résistance**

Type d'entraînement	Définition	Physiologie	Effet principal	Exemples d'activités
En endurance	Capacité à maintenir un effort d'intensité faible à modérée pendant un temps relativement long (> 20 min)	Filière aérobie	Système cardiovasculaire et respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Marche à allure rapide • Course à pied • Vélo
En résistance	Aptitude à maintenir un exercice d'intensité élevée égale ou proche de la capacité maximale de l'individu pendant un temps relativement court (compris entre 20 s et 1 min 30, voire 2 à 3 min)	Filière anaérobie lactique (production importante d'acide lactique)		<ul style="list-style-type: none"> • Sprint • Course de 400 m
Contre résistance (aussi appelé entraînement de force ou musculation–renforcement musculaire)	Adaptation du muscle à une charge imposée supérieure à celle rencontrée habituellement (surcharge)	<ul style="list-style-type: none"> • Statique (isométrique) : contraction musculaire constante sans changement de longueur du muscle ; métabolisme anaérobie avec augmentation de pressions artérielles et du travail cardiaque. • Dynamique (renforcement musculaire et musculation segmentaire) : mouvements contre charge ; on appelle RM (« répétition maximale ») la charge maximale pouvant être soulevée qu'une fois ; filières aérobie et anaérobie en proportion variable selon l'amplitude du mouvement, l'importance de la charge, la durée de l'exercice 	Augmentation de la force musculaire ; maintien voire augmentation de la masse musculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Statique : haltérophilie • Dynamique : petits haltères, bracelets lestés, bandes élastiques, bancs de musculation spécifiques

l'intensité de l'exercice : **l'utilisation des lipides est prépondérante pour une intensité faible, puis elle diminue au fur et à mesure que l'intensité de l'exercice augmente. L'inverse se produit pour les glucides.** En théorie, le niveau le plus élevé d'oxydation des lipides, en valeur relative, est observé pour des activités d'intensité moyenne correspondant à 50–60 % de la capacité aérobie maximale ($\text{VO}_2 \text{ max.}$). La participation glycolytique est de plus en plus importante au fur et à mesure que l'intensité augmente, jusqu'à devenir exclusive pour des puissances proches de la capacité aérobie maximale.

L'exercice musculaire augmente la captation musculaire du glucose en induisant en particulier le nombre de transporteurs GLUT4 transloqués à la membrane musculaire, indépendamment de la présence de l'insuline (par activation de l'AMP kinase). La suite du métabolisme du glucose dans le muscle se fait aussi indépendamment de l'insuline. D'autre part, l'augmentation du débit sanguin augmente la quantité d'insuline et de glucose arrivant aux muscles (et cet effet persiste plusieurs heures après l'arrêt de l'exercice). L'augmentation de la captation du glucose en réponse à l'insuline persiste plusieurs heures après l'arrêt d'une activité (quel que soit le type d'exercice : endurance, exercice contre résistance), de même que la capacité de stockage du glycogène : il y a donc une **augmentation de la sensibilité à l'insuline.**

L'entraînement en endurance d'intensité modérée augmente l'utilisation aérobie des acides gras en stimulant la lipolyse adipocytaire et l'utilisation musculaire des acides gras libres (augmentation du nombre de mitochondries et des enzymes mitochondriales impliquées dans la bêta-oxydation).

Le point suivant est important à intégrer pour mesurer le bénéfice physiologique de l'activité physique dans la situation du diabète de type 2 : l'insulino-résistance des tissus cibles de l'insuline (foie, muscles et tissu adipeux) est un des éléments déterminants de la survenue du diabète de type 2. Mais cette insulino-résistance est hiérarchisée : elle prédomine au niveau du tissu musculaire, alors que la lipoprotéine lipase adipocytaire et la lipogenèse restent relativement sensibles à l'insuline. L'insulinothérapie ne saurait être le traitement idéal du diabète de type 2 : si elle augmente le transport intramusculaire du glucose, elle facilite en même temps la lipogenèse et donc la prise de poids. **À vrai dire, le médicament idéal du diabète de type 2 devrait avoir les mêmes effets que l'insuline sur le tissu musculaire, en particulier sur le transport du glucose, et avoir des effets opposés à ceux de l'insuline sur le tissu adipeux. C'est le cas de l'exercice physique :** l'augmentation des besoins en ATP de la cellule musculaire entraîne une glycoléololyse musculaire, puis une activation et une translocation des transporteurs du glucose dits GLUT4, exactement comme le fait l'insuline. À l'inverse, l'augmentation des hormones de contre-régulation glycémique et la diminution de l'insulinosécrétion due notamment à la réponse adrénergique sont responsables d'un accroissement de la lipolyse fournissant des acides gras libres, substrats énergétiques devenant indispensables lors de la prolongation de l'effort.

L'augmentation de la sensibilité à l'insuline secondaire à l'activité physique peut également être due à une augmentation du débit sanguin musculaire et, chez les sujets entraînés, à une augmentation de la densité des capillaires musculaires, ainsi qu'à une augmentation de la masse musculaire elle-même.

Arguments épidémiologiques et cliniques

Dans l'ensemble des populations du globe, le diabète non insulino-dépendant est deux fois plus fréquent dans les populations urbaines sédentaires que dans les populations rurales actives et ce quelle que soit la prévalence du diabète, variable d'une population à l'autre. Ce surrisque a pu être quantifié par exemple dans la grande étude d'observation chez les infirmières américaines (*Nurses Health Study*) : après ajustement sur les autres facteurs de risque, le risque de développer un diabète de type 2 était réduit de 34 % par tranche horaire de marche quotidienne et, au contraire, augmenté de 14 % par tranche de 2 h quotidiennes passées devant la télévision !

Il est possible de prévenir ou de retarder l'apparition du diabète non insulino-dépendant chez les personnes à risque (antécédents familiaux de diabète et/ou intolérants au glucose) grâce à un programme d'activité physique et de mesures diététiques : cinq études d'intervention, randomisées, dans des populations très différentes (Asie, États-Unis, Europe) ont démontré une réduction de la survenue du diabète de 30 à 50 % dans un délai de 3 à 6 ans avec ces mesures comportementales par rapport à des patients qui ne modifiaient par leur mode de vie. Cet effet survient indépendamment de la perte de poids. Il persiste sur le long terme.

Pour les patients diabétiques de type 2, la réduction de l'HbA1c grâce à l'activité physique est d'environ 0,6 % (0,3–0,9), pour des entraînements de l'ordre de 3 séances de 60 min hebdomadaires, indépendamment de toute restriction calorique et de toute perte de poids. Ce gain d'HbA1c est important quand on se souvient que la baisse d'1 % d'HbA1c est associée à la réduction de 15 % du risque de complications cardiovasculaires et de 30 % du risque de microangiopathie. Ce gain d'HbA1c est du même ordre de grandeur que celui obtenu par les nouveaux traitements antidiabétiques.

Outre l'effet sur l'HbA1c, l'activité physique permet d'améliorer la capacité cardiorespiratoire, évaluée par la VO_2 max., dont on sait que c'est un paramètre associé au risque de mortalité des patients diabétiques de type 2.

L'effet de l'activité physique sur les facteurs de risque cardiovasculaire habituellement associés au diabète de type 2 concerne avant tout la diminution de l'hypertriglycéridémie, l'augmentation modérée (de quelques pour-cent) du HDL-cholestérol et l'amélioration des pressions artérielles systoliques et diastoliques.

L'effet de l'activité physique sur le poids est décevant ! Pour les niveaux d'entraînement qui permettent de réduire l'HbA1c de 0,6 %, la perte de poids n'est en moyenne que de 540 g... Plusieurs explications sont possibles : la dépense énergétique liée à l'activité physique est faible par rapport à la dépense totale des 24 h, la dépense énergétique de repos et les apports alimentaires sont nettement variables d'un sujet à l'autre... Au-delà des variations de poids, c'est l'impact sur la composition corporelle qui est intéressant : l'activité physique permet de maintenir voire d'augmenter la masse maigre, en particulier les exercices contre résistance ; elle permet de réduire la masse grasse, sans que la distinction entre masse grasse sous-cutanée et masse grasse viscérale soit facile à mettre en évidence. La préservation de la masse musculaire est importante puisqu'elle constitue le premier poste d'utilisation du glucose.

En pratique, l'action hypoglycémiante de l'activité physique est nette et donc évaluable par le malade lui-même grâce à la mesure de la glycémie capillaire au bout du doigt avant l'effort et 1 à 2 h après effort. L'intérêt pour l'activité physique permet de « rompre » avec l'obsession calorique en orientant le malade vers une prise en charge plus globale de la santé. Mais cela suppose une réappropriation du corps obèse et/ou vieilli, souvent rejeté par le malade. L'activité physique a un effet psychologique bénéfique. Elle peut être le moyen de retrouver un plaisir corporel oublié ou négligé. Elle peut être l'occasion de sortir d'un processus d'isolement et de résignation grâce au développement d'activités collectives. Globalement, l'activité physique a un effet antidépresseur.

Les recommandations d'activité physique

Le groupe de travail de la Société française de diabétologie (SFD) a publié en 2012 des recommandations d'activité physique pour les patients diabétiques de type 2. Elles privilégient et associent trois éléments repris dans leur intégralité dans ce chapitre :

1. Lutter contre la sédentarité

L'objectif est que le temps passé à des activités sédentaires soit diminué de 1 à 2 h par jour pour arriver progressivement à un temps total sédentaire (entre le lever et le coucher) inférieur à 7 h/jour.

La qualité de ce temps sédentaire doit aussi être modifiée en « rompant » les temps de sédentarité (par exemple, les temps passés assis au bureau ou derrière l'ordinateur) par des pauses d'au moins 1 min pendant lesquelles les sujets passent de la position assise ou couchée à la position debout avec une activité physique considérée comme faible au niveau intensité.

2. Augmenter l'activité physique dans la vie quotidienne

Les patients diabétiques de type 2 sont encouragés à augmenter leur activité physique au quotidien (activités dites non structurées) en privilégiant les déplacements à pied, les escaliers par rapport aux ascenseurs ou escalators... Puis la difficulté peut être augmentée en augmentant l'intensité (marche rapide pour les déplacements), ou en rajoutant des charges (revenir à pied avec ses courses), ou en choisissant des zones avec un dénivelé (monter un pont), en réalisant des flexions pour ranger ou nettoyer.

3. Pratiquer des activités physiques et/ou sportives structurées

Les recommandations actuelles concernant les patients diabétiques de type 2 sont centrées sur l'amélioration de l'équilibre glycémique, le maintien du poids et la réduction du risque cardiovasculaire.

Elles associent :

1. Des exercices d'endurance :

- fréquence : au moins 3 j/semaine avec **pas plus de 2 j consécutifs sans activité physique** ;
- intensité : **au moins modérée** (voir tableau 8.1), correspondant à 40–60 % de la VO_2 max. (consommation maximale d'oxygène) ;
- durée : **au minimum 150 min/semaine d'activité d'intensité modérée, pratiquée par sessions d'au moins 10 min, et réparties dans la semaine.**

2. Des exercices contre résistance (renforcement musculaire) (voir tableau 8.2) :

- fréquence : au moins 2 fois par semaine, sur des jours non consécutifs ;
- intensité modérée (50 % d'une répétition maximum 1-RM, c'est-à-dire la charge maximale ne pouvant être soulevée qu'une seule fois) à élevée (75–80 % de 1-RM) ;
- durée : chaque session devrait au minimum inclure 5 à 10 exercices impliquant les principaux groupes musculaires avec réalisation de 10–15 répétitions jusqu'à apparition de la fatigue, avec une progression au cours du temps vers des charges plus élevées soulevées 8 à 10 fois (= une série) ;
- séries : 3 séries de 8 à 10 répétitions par exercice.

Dans tous les cas, une approche très progressive est recommandée pour éviter le risque d'accident et pour augmenter la compliance. Des exercices de souplesse peuvent être ajoutés.

En pratique

Même s'il existe des recommandations, la prescription doit être individualisée et progressive. L'application des recommandations décrites ci-dessus peut paraître difficile dans le cadre d'un exercice non supervisé par un professionnel d'activité physique.

L'idée nouvelle est que les bénéfices des exercices de renforcement musculaire (élastibandes, petits haltères, levé de poids...) s'ajoutent aux 150 min hebdomadaires d'activité en endurance d'intensité modérée habituellement conseillées.

Quelques repères utiles permettent de déterminer le niveau d'entraînement adapté à viser :

- être en aïssance respiratoire (pouvoir continuer à parler en cours d'exercice) ;
- ressentir l'effort comme « un peu difficile » ;
- viser une fréquence cardiaque d'entraînement (FCE) par la formule suivante : $FCE = FC_{\text{repos}} + 0,6 (FC_{\text{max}} - FC_{\text{repos}})$. La fréquence cardiaque maximale est déterminée par l'épreuve d'effort cardiaque ou peut être calculée théoriquement par 220 moins l'âge du sujet.

Il convient de (1) évaluer le niveau initial, (2) rechercher d'éventuelles complications du diabète dont il faudrait tenir compte (cardiopathie ischémique, problèmes podologiques, rétinopathie proliférante), (3) évaluer les motivations et les obstacles à ce changement de comportement, (4) faire le lien avec les structures d'activité physique existantes et suivre le patient avant de (5) prescrire !

Évaluer le niveau initial d'activité physique

Cette étape est indispensable pour savoir d'où on part !

Schématiquement, on peut explorer les différents secteurs d'activité physique comme dans le tableau 8.3.

Il est également possible de demander au patient d'avoir un carnet ou un journal pour noter les différentes activités ou bien de les inscrire sur le carnet de glycémie, ce qui permettra dans le même temps d'en voir les effets sur les glycémies.

Tableau 8.3**Questions pour évaluer le niveau d'activité physique en pratique clinique**

Type d'activité	Noter
Professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> • La profession principale • L'intensité approximative de l'activité professionnelle (faible, modérée, élevée)
Domestique	<ul style="list-style-type: none"> • Les activités réalisées à domicile (exemple : travail d'entretien de la maison...) • L'intensité approximative de l'activité domestique (faible, modérée, élevée)
Loisirs et sports	<ul style="list-style-type: none"> • Les activités actuelles et antérieures en identifiant l'activité de marche au cours des loisirs • Pour chaque activité : <ul style="list-style-type: none"> – l'ancienneté de pratique ou les antécédents – l'intensité approximative (faible, modérée, élevée) – la durée de chaque session d'activité – la fréquence de pratique (par exemple sur l'année précédente)
Transports, trajets	<ul style="list-style-type: none"> • Le temps de trajet habituel (heures/jour) • Le mode de trajet « actif » (marche, vélo...)
Occupations sédentaires	Le temps passé : <ul style="list-style-type: none"> – devant un écran (TV/vidéo/ordinateur) (heures/jour) – au travail et en dehors du travail – en position assise (heures/jour)

Le podomètre, le plus simple et le plus utile des compteurs de mouvements, permet de mesurer le nombre de pas effectués en marchant ou en courant. Après avoir mesuré la longueur du pas habituel du sujet, le résultat peut être converti en distance parcourue. Le podomètre ne permet pas d'évaluer l'intensité du mouvement ni la dépense énergétique liée à l'activité.

Rechercher d'éventuelles complications du diabète

Les complications cardiovasculaires sont rares mais souvent redoutées. Elles surviennent principalement chez les patients sédentaires qui reprennent une activité intense.

L'électrocardiogramme doit être systématique.

Pour les sujets désirant participer à des activités physiques de faible intensité comme la marche, il n'y a pas lieu de prescrire d'autres explorations que la vérification de l'équilibre métabolique et la recherche de complications dégénératives habituelles, sauf point d'appel clinique.

En revanche, si le patient souhaite démarrer une activité physique d'intensité élevée (> 6 METs), il peut y avoir indication à réaliser une épreuve d'effort. Les recommandations conjointes Société française de cardiologie/Alfédiam de 2004 prévoient le dépistage de l'ischémie silencieuse pour des patients de plus de 45 ans et qui veulent reprendre une activité physique.

L'examen du fond d'œil doit être systématique. En effet, une rétinopathie proliférante est une contre-indication temporaire aux activités physiques

violentes responsables de poussées hypertensives susceptibles de déclencher une hémorragie rétinienne.

Un des points essentiels du bilan est l'examen des pieds à la recherche d'une artérite, de déformations ou d'une neuropathie qui nécessiterait des précautions particulières. De toute façon, l'activité physique suppose des soins d'hygiène rigoureux pour éviter macération et mycoses, le traitement des cors et des durillons et l'achat de chaussures confortables n'ayant pas de coutures intérieures saillantes susceptibles de blesser lors du frottement à la marche, avec toujours le port de chaussettes.

En cas de traitement par sulfamides ou insuline, il faut parfois l'adapter pour éviter les hypoglycémies. On sait que les *sulfamides hypoglycémiants* sont surtout responsables d'hypoglycémie en fin d'après-midi. Un jogging ou un match de tennis à 17 h peut être l'occasion d'une hypoglycémie, même si la glycémie matinale était autour de 1,80 g/l ou 2 g/l. Il n'y a pas de risque d'hypoglycémie avec les autres traitements.

La prise en compte des freins et des motivations constitue le socle du diagnostic éducatif

Parmi les obstacles (ou freins), il faut rechercher :

- des facteurs internes : par exemple, ressentir une fatigue permanente, craindre de ne pas obtenir de bénéfices concrets, ne pas avoir envie de montrer son corps, avoir peur de se faire mal, avoir peur du regard des autres, ne pas aimer l'activité physique en général, n'avoir jamais fait de sport de sa vie, ne pas se sentir capable, manquer de confiance en soi, avoir peur des hypoglycémies, ne pas se sentir au niveau des autres... ;
- l'absence de facteurs renforçants : pas de soutien dans l'entourage ;
- des freins par rapport à l'état de santé : arthrose, insuffisance respiratoire ;
- des facteurs structurels ou institutionnels : moyens de transport, moyens financiers, manque de temps libre ;
- les représentations de l'activité physique, comme par exemple : activité physique = sport = se faire mal ; l'activité physique domestique n'est pas de l'activité physique ; l'activité physique est efficace uniquement si l'on se fait mal ; il faut maigrir avant de faire de l'activité physique ;
- le manque de connaissance des effets...

Une question ouverte du type « Aujourd'hui, qu'est-ce qui vous empêche d'avoir une activité physique (plus) régulière ? » permet souvent d'identifier les obstacles principaux.

Parmi les motivations, citons :

- les facteurs internes : découvrir de nouvelles activités physiques, découvrir des sensations agréables lors de la pratique de certaines activités, effets de l'activité physique sur la glycémie, obtenir des bénéfices pour sa santé ;
- les facteurs institutionnels : piscine ou parcours de marche à proximité du domicile, temps libre à tel moment de la journée... ;
- des facteurs renforçants : associations de diabétiques qui font de l'activité physique, entourage motivé pour encourager à faire de l'activité physique.

Le médecin reste la principale source d'information des patients sur les modifications du mode de vie.

Pour favoriser l'adoption d'un nouveau comportement, il faut s'occuper avec le malade le pour et le contre du changement et proposer de débiter progressivement (par exemple, par 10 min de vélo d'appartement quotidiennes ou l'équivalent d'une station de métro à pieds). L'important est que l'effort soit fait quotidiennement, si possible à la même heure. En effet, la ritualisation favorise l'adoption du nouveau comportement en le transformant en habitude. Pour être durable, l'activité doit être adaptée aux goûts et aux possibilités du malade : sports collectifs, jardinage, gymnastique en groupe ou solitaire, golf, randonnées, voire vélo d'appartement. Il importe de bien expliquer au malade que la prolongation d'une activité physique ne dépend pas seulement d'un effort de volonté mais du plaisir et du bien-être qu'il pourra en retirer.

Trouver des lieux de pratique de l'activité physique

Outre les associations habituelles, il peut être utile de solliciter des structures spécifiques telles que :

- les réseaux pour le diabète (ANCRED : <http://www.ancred.fr>) ou autres réseaux (UNRS : <http://www.unrsante.fr>) ;
- les associations de patients : Association française des diabétiques (AFD : <http://www.afd.asso.fr>), Collectif interassociatif sur la santé (<http://www.lecciss.org>) ;
- certaines fédérations sportives pour adultes proposent maintenant des activités physiques adaptées aux maladies chroniques : « Coach Athlé » pour la Fédération française d'athlétisme, Fédération française de randonnée pédestre, Fédération française de natation... C'est le cas aussi des fédérations multisports telles que l'Entraînement physique dans le monde moderne (EPM-M-Sport pour tous : <http://www.sportpourtous.org>) et la Fédération française d'éducation physique et gymnastique volontaire (FFEPGV : <http://www.sport-sante.fr>) ou d'associations : Siel Bleu (<http://www.sielbleu.org>)... ;
- possibilité de faire appel ponctuellement aux structures de réadaptation cardiovasculaire pour les patients porteurs d'une pathologie cardiovasculaire ;
- chez les personnes âgées ou ayant une surcharge pondérale importante, la prescription initiale de trois séances de kinésithérapie hebdomadaires pendant quelques mois peut initier la pratique de l'activité physique.

Prescrire et suivre

Il est nécessaire d'expliquer en quoi l'activité physique peut être pertinente et de discuter de l'objectif personnel : améliorer l'HbA1c ou la capacité cardiaque, éviter un traitement supplémentaire, stabiliser le poids, consolider les efforts diététiques...

Au-delà des recommandations, il n'y a pas une « seule bonne prescription » ni une « seule bonne recette » d'activité physique. L'attitude médicale sera différente en fonction des stades de changement de comportement et adaptée à l'enquête préalable (préférences, obstacles, vécu...). Dans la prescription, l'activité, la fréquence, la durée et l'intensité doivent être précisées. Des outils (podomètre, semainier, mesure de la fréquence cardiaque, échelle visuelle analogique adaptée à différents paramètres tels que la dyspnée d'effort, les douleurs, la motivation, etc.) peuvent servir l'évaluation et l'aspect éducatif. Le podomètre

ne sert pas qu'à atteindre un objectif de nombre de pas (en moyenne 30 min de marche en plus des activités habituelles correspondent à 10 000 pas par jour). Il aide à identifier les situations qui ont permis d'augmenter le nombre de pas habituel, à diriger la progression en proposant par exemple d'augmenter de 10 % le nombre de pas habituel tous les 15 j. Il permet d'augmenter significativement le nombre de pas quotidien. D'autres moyens de mesure tels que les actimètres, surtout utilisés en recherche actuellement, pourraient compléter ces outils.

Le suivi sur le long terme est indispensable pour ritualiser ce nouveau comportement, conseiller des équivalences pour éviter la lassitude, mesurer et valoriser les progrès réalisés et définir de nouveaux objectifs.

Pour en savoir plus

Duclos M, et al. Activité physique et diabète de type 2 : référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011. *Med Mal Metab* 2012;6(1):80-96.

Expertise collective Inserm. Activité physique : contextes et effets sur la santé. Paris: Inserm; 2008.

Ciangura C, Oppert JM. Éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies métaboliques : le rôle de l'activité physique. In: Simon D, Traynard PY, Bourdillon F, Gagnayre R, Grimaldi A, editors. *Éducation thérapeutique : prévention et maladies chroniques*. Paris: Masson; 2009, p. 127-37.

Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes : the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association : joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-67.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health : updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1423-34.

Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD002968.

L'hyperglycémie postprandiale est-elle un facteur de risque cardiovasculaire indépendant ?

- › L'importance de la prise en compte de la glycémie postprandiale dans le traitement des patients diabétiques de type 2 continue à faire débat. Il peut donc être utile de chercher à inventorier ce qui fait accord et ce qui reste controversé.

Les points d'accord

L'importance du contrôle de la glycémie postprandiale au cours de la grossesse pour réduire le taux de macrosomie fœtale est bien établie. L'hyperglycémie maternelle provoque l'hyperinsulinisme fœtal, véritable facteur de risque de la macrosomie, et la correction de la glycémie postprandiale réduit la macrosomie (voir chapitre 25). Soulignons que l'étude randomisée d'O. Langer, réalisée chez 400 femmes présentant un diabète gestationnel, a montré que le glibenclamide (Daonil®) permettait d'obtenir des résultats identiques à ceux d'une insulinothérapie intensive sans différence entre les valeurs des glycémies postprandiales (1,13 g/l versus 1,12 g/l) et entre les taux de macrosomie (12 % versus 13 %).

L'importance de l'hyperglycémie postprandiale dans l'élévation de l'HbA1c n'est plus controversée. Les équations de Louis Monnier en permettent un calcul théorique. L'hyperglycémie postprandiale est théoriquement responsable de 0,5 à 1 point d'élévation de l'HbA1c, et ce quel que soit le niveau de l'HbA1c. Au contraire, la part relative de l'hyperglycémie préprandiale dans l'augmentation de l'HbA1c augmente parallèlement au taux d'HbA1c, avec un gain d'environ 0,5 point lorsque l'HbA1c est à 7,5, d'1 point lorsqu'elle est à 8, de 2 points lorsqu'elle est à 9, de 3 points lorsqu'elle est à 10. En théorie donc, la correction des glycémies préprandiales devrait permettre de ramener l'HbA1c près de 7 %. Ceci dit, la réalité est plus complexe pour plusieurs raisons :

- Lorsque le diabète est franchement déséquilibré avec une HbA1c supérieure à 8, voire 9 %, la séparation du nycthémère en phase postprandiale, postabsorptive et de jeûne n'est plus pertinente. La flexibilité métabolique s'émousse. Les glycémies préprandiales deviennent des postprandiales tardives. En abaissant les glycémies postprandiales, on améliore automatiquement les glycémies préprandiales.
- À l'inverse, l'hyperglycémie chronique est responsable d'une glucotoxicité partiellement réversible, si bien que l'amélioration des glycémies préprandiales

peut s'accompagner d'une amélioration de l'insulinosécrétion prandiale, entraînant une diminution du pic glycémique postprandial ou plus précisément du delta glycémique (différence entre la glycémie postprandiale et la glycémie préprandiale).

- Enfin, et peut-être surtout, les différents traitements hypoglycémisants agissent le plus souvent à la fois sur les glycémies préprandiales et sur les glycémies postprandiales, même si les différentes molécules ont des actions préférentielles. Ainsi, l'acarbose réduit surtout l'hyperglycémie postprandiale mais améliore également la glycémie à jeun, si bien que le gain d'HbA1c de 0,5 point pour une HbA1c voisine de 7 % peut être d'1 point pour une HbA1c autour de 9 %. Les glitazones, la metformine, les sulfamides hypoglycémisants agissent sur les glycémies à jeun mais aussi sur les glycémies postprandiales. L'analogie parfois faite entre les sulfamides hypoglycémisants et les insulines retard, les glinides étant censés jouer le rôle d'insuline rapide, n'est pas pertinente.

Conclusion : on peut retenir la recommandation pragmatique de l'Association américaine du diabète (ADA) (*Diabetes Care*, janvier 2012) : commencer par fixer un objectif individuel d'HbA1c. Ne se préoccuper de la glycémie postprandiale que chez les patients ayant une HbA1c supérieure à l'objectif, alors que les glycémies préprandiales sont dans l'objectif (entre 0,80 et 1,20 g/l). En cas de discordance entre l'HbA1c et les glycémies préprandiales, l'ADA recommande donc de vérifier les glycémies postprandiales 1 à 2 h après le début du repas, avec pour objectif de ramener les glycémies postprandiales au-dessous de 1,80 g/l. Le texte des recommandations de l'ADA ajoute : « Cependant, il doit être noté que les effets du contrôle des glycémies postprandiales sur le développement de la micro- et de la macroangiopathie n'ont pas été étudiés. »

Les points de désaccord

La responsabilité de l'hyperglycémie postprandiale dans la survenue de la micro- et de la macroangiopathie, indépendamment de l'HbA1c, reste en effet controversée.

Plusieurs études épidémiologiques importantes montrent de façon concordante une corrélation entre la survenue des événements cardiovasculaires et le taux de la glycémie postprandiale chez les **patients intolérants au glucose**. Cette corrélation apparaît indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire et elle efface en général la corrélation avec la glycémie à jeun. La glycémie postprandiale est donc, de façon peu discutable, un marqueur de risque cardiovasculaire **dans cette population non diabétique**.

Qu'en est-il chez les diabétiques de type 2 ?

On ne dispose que de quatre études, deux études ayant un résultat positif mais une méthodologie très critiquable et une étude de méthodologie satisfaisante ayant un résultat clairement négatif (HEART2D). Dans cette étude de prévention secondaire, 1116 patients diabétiques de type 2 ayant fait récemment un infarctus du myocarde ont été randomisés entre deux groupes de traitement : un traitement par insuline retard (basale) et un traitement par analogue rapide

d'insuline avant chaque repas. Les deux groupes étaient en tous points semblables. L'HbA1c dans les deux groupes a été ramenée à 7 %. Les deux groupes ne différaient que par le profil glycémique nyctéméral, avec des pics postprandiaux dans le groupe « insuline basale » et un tracé pratiquement plat sans pics dans le groupe « analogue rapide ». Malgré cette distinction, il n'y eut aucune différence de morbidité cardiovasculaire entre les deux groupes, avec un risque relatif de 0,98.

Chez le diabétique insulino-dépendant, où la variabilité glycémique est extrême, l'analyse des profils glycémiques nyctéméraux en sept points réalisés tout au long de l'étude DCCT n'a pas montré de différence entre le groupe bien équilibré (HbA1c à 7,2 %) et le groupe mal équilibré (HbA1c à 9 %) susceptible d'expliquer une différence du taux de survenue de complication de micro- et de macroangiopathie. Le message du DCCT pour les diabétiques insulino-dépendants est clair et univoque : abaisser l'HbA1c !

En conclusion, la glycémie postprandiale est un marqueur de risque cardiovasculaire indépendant peu discutable chez les patients prédiabétiques, possible mais discutable chez les patients diabétiques de type 2 ; ce n'est pas un marqueur de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1.

Il convient ici d'insister sur la différence entre un marqueur de risque et un facteur de risque. Pour qu'un marqueur de risque accède au statut de facteur de risque, il faut qu'il remplisse deux conditions :

- Il faut qu'il y ait une corrélation entre le marqueur étudié et la survenue des événements. Mais corrélation ne veut pas dire causalité. On peut très bien imaginer que la glycémie postprandiale soit un simple marqueur d'insulino-résistance ou d'hyperlipémie postprandiale, qui seraient elles les vrais facteurs de risque. Ceci expliquerait d'ailleurs que la glycémie postprandiale puisse être un marqueur de risque chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2, mais pas chez ceux présentant un diabète de type 1. Ceci expliquerait également que le stress oxydant provoqué par l'hyperglycémie postprandiale puisse être prévenu, non seulement par le traitement hypoglycémiant, mais aussi par les statines ou les sartans.
- Enfin, et surtout, il est indispensable que des études d'intervention démontrent sans ambiguïté et de façon concordante que la correction dudit marqueur entraîne une diminution des événements, indépendamment des modifications des autres facteurs de risque cardiovasculaire connus. Les critères intermédiaires ne peuvent ici servir de marqueurs de substitution. L'HbA1c peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue de la rétinopathie, dans la mesure où une relation étroite et quantitativement identique (1 point = 30 %) a été retrouvée dans plusieurs études épidémiologiques et interventionnelles, et ce quel que soit le type de diabète et quelle que soit la population du globe. Il ne saurait en être de même pour la macroangiopathie. L'épaisseur intima-media, quel que soit son intérêt, ne peut être un critère de substitution suffisant pour permettre à un marqueur de risque d'accéder au statut de facteur de risque cardiovasculaire. Il faut des études de morbidité. Or, à ce jour, nous ne disposons que de deux études. L'une, DCCT, pour le diabétique de type 1, et l'autre, HEART2D, pour le diabétique de type 2. Toutes les deux sont clairement négatives.

La seule étude positive, STOP-NIDDM, concernait des prédiabétiques et avait des limites importantes :

- L'évaluation du risque cardiovasculaire n'était pas le critère principal de l'étude mais seulement un critère secondaire.
- Le nombre d'événements a été particulièrement faible : un infarctus dans le groupe acarbose versus douze dans le groupe placebo, 1 décès dans le groupe acarbose versus 2 dans le groupe placebo.
- Elle a ensuite été contredite par une étude randomisée et contrôlée (étude NAVIGATOR) qui a montré que le nateglinide (qui agit sur la glycémie postprandiale), comparé à un placebo, ne diminue pas les événements cardiovasculaires à 6 ans chez des patients intolérants au glucose et à haut risque cardiovasculaire.

En conclusion, vu l'importance théorique et pratique du sujet et vu le nombre de firmes qui tirent argument du bénéfice cardiovasculaire du contrôle de la glycémie postprandiale pour faire la promotion de leur produit, il apparaît indispensable qu'une grande étude de morbidité, évaluant l'effet du contrôle de la glycémie postprandiale, soit réalisée. En attendant, on ne peut que reprendre la conclusion prudente du groupe d'experts publiée en 2004 dans *Diabetic Medicine* : « Il n'y a pas de données directes en faveur de l'hypothèse d'une responsabilité indépendante de l'hyperglycémie postprandiale dans le développement des complications micro- et macrovasculaires du diabète. »

Pour en savoir plus

- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzalez O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343(16):1134-8.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycaemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003;26(3):881-5.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S4-S41.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
- Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen MR. What does postprandial hyperglycaemia mean ? *Diabet Med* 2004;21(3):208-13.
- Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes : the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32(3):381-6.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.

Médicaments hypoglycémiants et stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2

- Il existe actuellement sept familles d'hypoglycémiants : les sulfamides hypoglycémiants, les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les glinides, les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), les analogues du GLP-1 et l'insuline. Les glitazones ne sont plus dispensées en France depuis le retrait de la rosiglitazone (Avandia®) soupçonnée d'augmenter le risque de mortalité coronarienne et de la pioglitazone (Actos®) accusée d'être responsable d'une augmentation de l'incidence des cancers de vessie.

Cibles des médicaments du diabète de type 2

(voir tableaux 10.1 et 10.2)

1. La metformine diminue la production hépatique de glucose.
2. Les sulfamides hypoglycémiants stimulent l'insulinosécrétion.
3. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ralentissent l'absorption des amidons.
4. Les glinides agissent comme les sulfamides hypoglycémiants mais ont une durée d'action plus courte.
5. Les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4) augmentent le taux de GLP-1 actif (*glucagon-like peptide 1*) en bloquant sa dégradation.
6. Les analogues du GLP-1 potentialisent l'insulinosécrétion provoquée par l'hyperglycémie et freinent la sécrétion de glucagon.
7. L'insuline stimule la conversion des glucides en acides gras en vue de leur stockage dans le tissu adipeux, freine la production hépatique du glucose et inhibe la lipolyse.

Les biguanides

Ils sont utilisés depuis les années 1950. Depuis le retrait de la phenformine responsable d'acidose lactique, seule la metformine est aujourd'hui commercialisée en France sous deux noms de marque (Glucophage® et Stagid®) et d'innombrables formes génériques. L'admission de la metformine sur le marché américain a donné une nouvelle jeunesse à cette classe médicamenteuse.

Tableau 10.1**Les différentes classes d'antidiabétiques**

Classe	Molécules	Mécanisme/action	Conséquences physiologiques	Avantages	Inconvénients	Coût
Biguanides	Metformine	Activation de l'AMP kinase	Diminution de la production hépatique du glucose	<ul style="list-style-type: none"> • Grand recul • Pas d'hypoglycémie • Neutre ou bénéfique sur le poids • Pourrait diminuer les événements cardiovasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Rares cas d'acidose lactique • Carence en vitamine B12 • Contre-indications (insuffisance cardiaque sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique) 	Bas
Sulfamides hypoglycémisants	<ul style="list-style-type: none"> • Glibenclamide • Gliclazide • Glimépiride • Glipizide 	Fermeture des canaux potassiques sur la membrane des cellules bêta	Augmentation de la sécrétion d'insuline	Grand recul	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'hypoglycémies • Prise de poids • Altération du préconditionnement ischémique pour le glibenclamide • Faible durabilité d'action ? 	Bas
Glinides	<ul style="list-style-type: none"> • Répaglinide • Nateglinide 	Fermeture des canaux potassiques sur la membrane des cellules bêta	Augmentation de la sécrétion d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Flexibilité • Diminution des glycémies postprandiales 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'hypoglycémies • Prise de poids • Nombre de prises quotidiennes 	Modéré

Tableau 10.1**Les différentes classes d'antidiabétiques (suite)**

Classe	Molécules	Mécanisme/action	Conséquences physiologiques	Avantages	Inconvénients	Coût
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Acarbose	Inhibition de l'alpha-glucosidase intestinale	Diminution de l'absorption des glucides dans l'intestin	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des glycémies postprandiales • Pas d'hypoglycémie Pas de passage systémique 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs Efficacité modeste • Nombre de prises quotidiennes 	Modéré
Inhibiteurs de la DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptine • Vildagliptine • Saxagliptine • Linagliptine 	Inhibition de la dipeptidyl peptidase	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'insulinosécrétion • Diminution de la sécrétion de glucagon 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • Neutre sur le poids • Bonne tolérance au quotidien 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité généralement modeste • Absence de recul • Augmentation du risque de pancréatite ? 	Élevé
Analogues du GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Exénatide • Liraglutide 	Activation des récepteurs GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la sécrétion d'insuline • Diminution de la sécrétion de glucagon • Diminution de la vidange gastrique • Augmentation de la satiété 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • Diminution du poids • Efficacité sur les glycémies postprandiales 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Voie d'administration • Augmentation du risque de pancréatite ? • Hyperplasie des cellules C et tumeurs médullaires de la thyroïde chez l'animal • Absence de recul 	Élevé

Tableau 10.2**Cibles des principaux hypoglycémiants (hors insuline)**

	Baisse de la glycémie à jeun	Baisse de la glycémie postprandiale	Stéatose hépatique	Efficacité sur HbA1c
Metformine	+++	++	+	Entre -1 et -2 %
Sulfamides	+++	+++	-	Entre -1 et -2 %
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	-	++	-	Entre -0,45 et -0,8 %
Glinide	+	++	-	Entre -0,5 et -1 %
Inhibiteurs de la DPP-4	+	++	-	Entre -0,6 et -1,2 %
Analogues du GLP-1	+	++ à +++	+	Entre -0,7 et -1,5 %

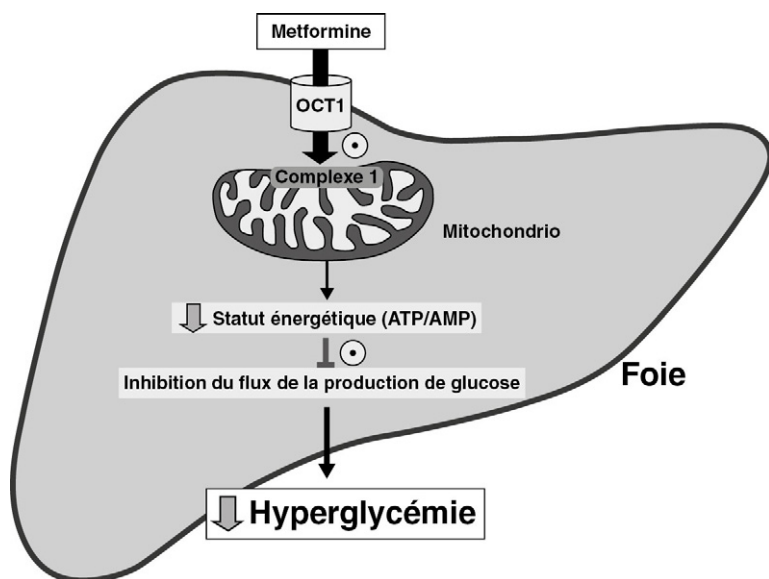
Metformine

DCI	Nom commercial	Équivalent metformine	Demi-vie	Posologie
Chlorhydrate de metformine	Glucophage® 500 Glucophage® 850 Glucophage® 1000	390 mg 663 mg 780 mg	1 h 30 à 5 h	2-3 cp/jour en 2 ou 3 prises Soit une posologie max. : 2000-3000 mg/jour
Embonate de metformine	Stagid® 700	280 mg	1 h 30 à 5 h	2-3 cp/jour

Ce renouveau s'explique surtout par les progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension de l'importance de l'insulinorésistance dans la pathogénie du diabète de type 2. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, les biguanides n'ont aucune action insulinosécrétoire mais ont **une action d'épargne insulinaire et, in vivo, n'ont une action hypoglycémiant qu'en présence d'insuline**. Ceci explique qu'en l'absence de thérapeutiques hypoglycémiantes associées, la prise de metformine ne s'accompagne pas d'un risque accru d'hypoglycémie (voir figure 10.1).

Le **mécanisme d'action** de la metformine reste imparfaitement connu. La metformine inhiberait la production hépatique de glucose en modifiant le fonctionnement des mitochondries par une activation de l'AMP-kinase. Or, la néoglucogénèse hépatique nécessite un apport important d'énergie sous forme d'ATP. L'administration de metformine entraîne une diminution modérée de la production d'ATP dans les cellules du foie. Cette diminution est suffisante pour réduire la néoglucogénèse à partir du pyruvate et du lactate. La metformine active la glycogénolyse au niveau de la paroi intestinale, elle s'accompagne d'une augmentation du taux de lactates.

La metformine est le **médicament hypoglycémiant de première intention dans le traitement du diabète de type 2 avec insulinorésistance**, que

**Figure 10.1****Mode d'action de la metformine sur le foie.**

D'après M. Foretz, CNRS

l'insulinorésistance soit secondaire à une obésité diffuse ou à une simple répartition androïde des graisses.

L'abaissement de la glycémie et de l'HbA1c est du même ordre que celui obtenu sous SH (entre 1 et 2 %). Son effet/dose est linéaire jusqu'à une maximale comprise entre 2 g et 3 g.

Elle aurait un discret effet anorexigène, ce qui explique qu'on observe souvent une petite perte de poids lors de son instauration. La metformine a démontré dans certaines études qu'elle était associée à un bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire, à une diminution significative du nombre d'infarctus, y compris chez des patients fragiles en situation de prévention secondaire.

Les effets secondaires les plus fréquents sont une **mauvaise tolérance digestive** (nausées, crampes épigastriques, inconfort abdominal, diarrhée motrice) qui survient dans 30 % des cas mais que l'on peut minimiser par des conseils simples : augmentation progressive de la posologie et prise à la fin des repas.

Le risque le plus grave est l'acidose lactique. Il s'agit d'un risque exceptionnel mais d'une particulière gravité puisque l'acidose lactique est **mortelle une fois sur deux**. Dans les suites de l'entrée de la metformine en 1993 sur le marché américain, une pharmacovigilance précise a été mise en place. Elle n'a pas montré d'augmentation d'acidose lactique chez les diabétiques traités par metformine, par rapport aux diabétiques ne recevant pas ce traitement.

L'acidose lactique est à redouter dans deux situations : lorsque le biguanide s'accumule en raison d'une insuffisance rénale sévère, entraînant un blocage de la néoglucogenèse hépatique, et lorsque la production de lactates est pathologiquement augmentée. Même si la réalité de ce risque est aujourd'hui discutée, les règles de sécurité doivent être maintenues et les contre-indications respectées.

Les biguanides sont contre-indiqués en cas :

- d'insuffisance rénale : si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ;
- d'insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique décompensée et plus généralement toute situation instable mettant en jeu les grandes fonctions ;
- d'insuffisance cardiaque chronique FEVG < 30 %.

En revanche, la metformine n'est ni contre-indiquée en cas de stéatose hépatique ni après infarctus du myocarde sans insuffisance cardiaque.

Précautions d'emploi dans l'utilisation de la metformine

- Réduire la posologie de moitié si la clairance de la créatinine est comprise entre 60 et 30 ml/min.
- Arrêter les biguanides le jour d'une intervention chirurgicale ou d'un examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé et ne la réintroduire qu'après contrôle de la fonction rénale.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont représentés en France par deux molécules : l'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®). Les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les alpha-glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) en monosaccharides et seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases inhibent le dernier stade de la digestion des sucres. Ceux-ci, ne pouvant être absorbés, continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatils ou sont éliminés dans les selles. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ont pour objectif de **décapiter les hyperglycémies postprandiales**. La baisse d'HbA1c obtenue est en général modeste, entre 0,45 et 0,8 %.

L'inconvénient majeur est la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin, responsables de **flatulences**, de **douleurs digestives**, de **diarrhée**, surtout en début de traitement. Il est donc recommandé de commencer par une posologie faible, 50 mg par jour, puis d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 50 à 100 mg trois fois par jour.

Ces médicaments visent en quelque sorte à transformer les glucides à index glycémique élevé en glucides à index glycémique bas. Pris seuls, ils n'entraînent pas d'hypoglycémie. Ils peuvent être associés aux sulfamides hypoglycémiants et/ou aux biguanides. La classe souffre cependant de l'absence d'essais cliniques de longue durée visant à démontrer ses bénéfices.

Inhibiteurs alpha-glucosidases

DCI	Nom commercial	Posologie max.
Acarbose	Glucor® 50 et 100 mg	3 cp/jour = 300 mg/jour
Miglitol	Diastabol® 50 et 100 mg	3 cp/jour = 300 mg/jour

Les sulfamides hypoglycémiants (SH) (voir tableau 10.3)

Les sulfamides hypoglycémiants agissent en stimulant l'insulinosécrétion. Ils agissent en se liant à un récepteur spécifique (SUR) présent sur la membrane de la cellule bêta pancréatique au voisinage du canal potassique ATP-dépendant dont ils provoquent la fermeture. Cette fermeture est à l'origine d'une modification de flux ioniques (potassique, puis calcique) et de modifications électriques à l'origine de l'excrétion de l'insuline. Physiologiquement, le canal potassique est sous la dépendance du rapport ATP/ADP intracellulaire. C'est l'élévation de ce rapport par l'oxydation intramitochondriale du glucose à l'intérieur de la cellule pancréatique lors de l'hyperglycémie qui déclenche la fermeture du canal. S'ils améliorent l'insulinorésistance périphérique, hépatique et musculaire, ce n'est, semble-t-il, qu'en corrigeant l'hyperglycémie chronique, responsable elle-même d'une insulinorésistance secondaire (phénomène de glucotoxicité).

Tableau 10.3

Les sulfamides hypoglycémiants

	Nom de spécialité	Dénomination commune	Durée d'action	Posologie
Sulfamides hypoglycémiants de 1 ^{re} génération	<ul style="list-style-type: none"> • Héli-Daonil®, cp à 2,5 mg • Daonil®, cp à 5 mg 	Glibenclamide	≥ 24 h	1/2–3 cp/jour en 2 ou 3 prises (dose max. : 15 mg/jour)
Sulfamides hypoglycémiants de 2 ^e génération	Diamicon®, cp à 30 et 60 mg à libération modifiée	Gliclazide	≥ 24 h	1–2 cp/jour en 1 prise
	<ul style="list-style-type: none"> • Glibénèse® • Minidiab®, cp à 5 mg 	Glipizide	< 24 h	1–4 cp/jour en 1 ou 2 prises
	Ozidia®, cp 5 et 10 mg	Glipizide LP	≥ 24 h (contre-indiqué après 65 ans)	1–2 cp/jour en 1 prise
	Amarel®, cp 1, 2, 3, 4 mg	Glimépiride	≥ 24 h	1–4 mg/jour (dose max. : 6 mg/jour) en 1 prise

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants (sécrétion accrue d'insuline non régulée par le niveau de la glycémie) permet de comprendre la survenue de ses effets secondaires les plus fréquents : **la prise de poids** et surtout les hypoglycémies, l'une comme l'autre secondaires à la stimulation de l'insulinosécrétion. La prise de poids est en général modeste de 0,5 à 3 kg. **Le risque hypoglycémique** s'observe avec **tous les sulfamides hypoglycémiants sans exception**. Toutefois, il est plus important avec le Daonil®, sulfamide hypoglycémiant le plus puissant et dont la demi-vie plasmatique relativement courte (5 h) masque en réalité une durée d'action prolongée (sûrement plus de 24 h). Les hypoglycémies sous sulfamides apparaissent plus volontiers dans les périodes de jeûne : en fin de journée (vers 17 h–18 h) et dans la nuit. Elles doivent être recherchées par l'interrogatoire et un contrôle de glycémie capillaire à 18 h, une fois par semaine, car leur présence impose de diminuer la dose des SH. On ne doit pas laisser un patient faire des hypoglycémies sous SH.

Elles peuvent parfois être graves et alors responsables d'une perte de connaissance. Le traitement de ces hypoglycémies sévères justifie toujours une hospitalisation afin de mettre en route un traitement par voie parentérale (sérum glucosé) pendant au moins 48 h, en raison de la demi-vie longue de ces molécules.

Hypoglycémies sévères provoquées par les sulfamides hypoglycémiants

- Situations à risque : patient âgé, insuffisance rénale ou hépatique, alcool, interactions médicamenteuses, dénutrition.
- Incidence annuelle : 0,2 %.
- 75 % surviennent après 65 ans.
- 3,4 à 10 % de décès ; 5 à 10 % de séquelles cérébrales.

Enfin, les sulfamides hypoglycémiants peuvent de façon exceptionnelle provoquer comme tout sulfamide des **allergies**, en particulier cutanées (de l'urticaire au syndrome de Lyell), des **thrombopénies auto-immunes**, des **anémies hémolytiques**, des **agranulocytoses** ou des **hépatites cytolytiques**. Quant à l'effet antabuse lors de la prise d'alcool, il s'observe essentiellement avec le glibenclamide (Daonil®).

Les SH entraînent une baisse du taux d'HbA1c comprise entre 1 et 1,5 %

La plupart des SH ont une durée d'action suffisamment prolongée pour permettre leur administration en une ou deux prises, ce qui évite la prise de midi souvent oubliée par les malades. On peut ainsi prescrire, avec une efficacité identique, 1 comprimé de gliclazide 30 (Diamicon®) le matin et 2 comprimés le soir au lieu de 1 comprimé matin, midi et soir ou 1 comprimé de glimépiride (Amarel®) par jour. Seul le glipizide (Glibénèse®) semble être un sulfamide hypoglycémiant à durée d'action courte justifiant une prise fragmentée avant chaque repas. Il **ne sert à rien d'associer deux sulfamides hypoglycémiants ou un sulfamide hypoglycémiant et un glinide**.

La perte d'efficacité des SH avec le temps est connue depuis longtemps, mais il est difficile de savoir si les SH sont responsables d'une accélération du déclin des cellules bêta ou si la perte d'efficacité est le simple témoin de l'évolution naturelle de la maladie.

Existe-t-il des différences entre les différents SH au-delà de leur durée de vie ?

Les sulfamides hypoglycémiants possèdent des sélectivités différentes pour les canaux potassiques. Certains ne se lient essentiellement que sur les canaux potassiques placés sur la membrane pancréatique (glibépéride, gliclazide), d'autres sont moins sélectifs (glibenclamide) et se lient sur les canaux potassiques d'autres cellules et en particulier au niveau des cellules myocardiques. Or, les canaux potassiques de ces cellules jouent un rôle important dans la mise en jeu du préconditionnement ischémique (mécanisme par lequel le myocarde se « protège » de l'ischémie en cas d'épisodes d'ischémies itératives). L'ouverture des canaux potassiques myocardiques est à l'origine du phénomène de préconditionnement ischémique. C'est ainsi que chez l'animal et chez l'homme non diabétique, on a montré que le glibenclamide (Daonil®) supprimait le phénomène de préconditionnement ischémique et aggravait l'ischémie secondaire, ce qui n'est le cas ni du glibépéride ni du gliclazide. C'est pourquoi il paraît raisonnable de ne pas prescrire de glibenclamide à un patient coronarien non stabilisé.

Un certain nombre de règles doivent impérativement être respectées pour limiter le risque hypoglycémique :

- **Commencer par des posologies faibles**, en augmentant progressivement en fonction des résultats glycémiques obtenus, eu égard aux objectifs fixés. On a ainsi intérêt à commencer par un demi-comprimé d'Amarel® 1 mg, ou un demi-comprimé de Daonil® 5 mg, ou un demi-comprimé de Gliclazide® 30 mg.
- **Recommander la pratique de l'autosurveillance glycémique**, ne serait-ce qu'une fois par semaine, en sachant que les hypoglycémies sous SH surviennent plus fréquemment en fin d'après-midi. Un malade peut parfaitement avoir une glycémie à 2 g/l au réveil et une glycémie à 0,50 g/l à 18 h. L'hypoglycémie de fin d'après-midi est volontiers méconnue, car elle peut se traduire par une simple fringale. Les hypoglycémies sous SH imposent de diminuer la dose de sulfamides jusqu'à ce qu'il n'y en ait plus.
- **Conseiller au malade d'avoir toujours sur lui trois sucres à prendre immédiatement en cas de malaise**. Ce conseil permet d'insister sur le risque hypoglycémique et de réaliser une éducation pratique en vérifiant à chaque consultation qu'il a bien sur lui le sucre conseillé.
- **Recommander au malade de ne pas prendre de sulfamide hypoglycémiant ou d'en diminuer la dose s'il doit sauter un ou plusieurs repas** ou s'il a une activité physique inhabituellement intense.
- **Diminuer la posologie** des sulfamides hypoglycémiants dans les périodes d'activité physique importante, par exemple pendant les vacances.
- **Remettre au malade un double de son ordonnance qu'il doit avoir en permanence dans son portefeuille** et qu'il doit montrer à tout nouveau

médecin consulté afin que celui-ci vérifie la compatibilité de sa prescription avec les médicaments antérieurement pris.

- Vérifier l'absence de contre-indication : insuffisance rénale et hépatique.
- Vérifier absence de prise concomitante de médicaments hypoglycémiants : disopyramide (Rythmodan®), cibenzoline (Cipralan®), quinine...
- Vérifier la présence de médicaments susceptibles de potentialiser l'action des sulfamides hypoglycémiants : les fibrates (Lipanthyl®, Béfizal®, Lipur®...), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les AVK, le miconazole (Daktarin®), le triméthopime-sulfaméthoxazole (Bactrim®).

Les glinides

Des deux molécules (répaglinide et nateglinide) appartenant à cette classe, seul le répaglinide (Novonorm®) est commercialisé en France. Les glinides agissent comme les sulfamides hypoglycémiants en bloquant le canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta en se liant au niveau du récepteur SUR, mais sur un site distinct. Cependant, ils auraient une puissance d'action un peu inférieure.

Leur différence essentielle avec les sulfamides hypoglycémiants est d'ordre pharmacocinétique. L'absorption gastro-intestinale est rapide et presque complète, la demi-vie plasmatique est courte. Tous leurs métabolites sont biologiquement inactifs. Compte tenu de ces caractéristiques pharmacologiques, les glinides doivent être administrés avant chaque repas. Ils agissent principalement sur le contrôle des glycémies postprandiales avec un risque d'hypoglycémie à distance des repas plus faible (mais néanmoins présent) que celui des sulfamides hypoglycémiants. Comme pour les SH, le traitement s'accompagne d'une prise de poids.

Leur intérêt essentiel serait donc l'introduction précoce d'un traitement insulinosécréteur sans prendre le risque d'hypoglycémies. Leur inconvénient est la nécessité d'une prise à chaque repas. Ils peuvent trouver leur place chez des patients ayant une insuffisance rénale (leur élimination essentiellement biliaire les rend plus sûrs en cas d'insuffisance rénale) ou chez les sujets âgés ayant des repas très irréguliers. En revanche, dans les phases plus avancées de la maladie, le bénéfice de ces insulinosécréteurs par rapport aux sulfamides hypoglycémiants reste à démontrer. Il n'y a pas lieu d'associer glinides et sulfamides.

Glinides

DCI	Nom de spécialité	Durée d'action	Posologie
Répaglinide	Novonorm® 0,5, 1 et 2 mg	Environ 8 h	3-4 cp/jour

Les glitazones

Les glitazones – pioglitazone (Actos®), rosiglitazone (Avandia®) – ne sont plus commercialisés en France. Ces molécules se lient sur des récepteurs nucléaires PPAR-gamma présents surtout au niveau des adipocytes, mais aussi des muscles, du foie et de la cellule bêta, ce qui conduit à une augmentation de l'insulinosensibilité musculaire et hépatique. Leur action est synergique avec la metformine dont l'action

principale est la réduction de la production hépatique de glucose. Les glitazones ont montré qu'elles étaient efficaces sur l'équilibre glycémique, que cette action était durable (effet protecteur sur les cellules bêta ?) et qu'elles exerçaient aussi des effets positifs sur le foie et en particulier en cas de stéatohépatite.

Mais leur prescription était associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque, de fractures, en particulier chez la femme, d'œdèmes des membres inférieurs et d'une prise de poids comprise entre 2 et 4 kg mais qui pouvait être beaucoup plus importante.

L'une de ces molécules, la rosiglitazone a été retirée dans les suites d'une méta-analyse montrant que son utilisation était associée à un surrisque coronarien ; l'autre, la pioglitazone, a été retirée (en France mais pas partout dans le monde) en raison d'un surrisque (chez l'homme) de cancer de la vessie en cas d'utilisation prolongée.

Les incrétinomimétiques

Dans les années 1960, il a été montré que deux hormones peptidiques d'origine intestinale, les incrétines, étaient responsables d'une « sensibilisation » de la cellule bêta à l'hyperglycémie postprandiale. Il s'agit du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), sécrété par les cellules L intestinales de l'iléon, et du GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*), synthétisé par les cellules K de l'intestin grêle. Ces hormones ne sont synthétisées qu'en période postprandiale, quand la glycémie s'élève dans les suites d'une prise orale de glucides.

Physiologiquement, le GLP-1 (1) augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas en réponse à l'hyperglycémie, (2) ralentit la vidange gastrique, (3) diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha pancréatiques ; il aurait peut-être un effet satiétogène par une action centrale sur le cerveau (voir figure 10.2). Le GLP-1 augmente l'insulinosécrétion en stimulant l'AMP cyclique. Il s'agit d'une voie de signalisation distincte de celle des SH qui agissent via la fermeture du canal potassique ATP dépendant. L'insulinosécrétion augmente lorsque la glycémie s'élève et diminue lorsque la glycémie baisse, pour revenir à son taux de base lorsque la glycémie redevient normale. Elle respecte donc la régulation physiologique et met en théorie à l'abri de l'hypoglycémie. De plus, le GLP-1, par une action directe sur la cellule alpha, ou par le biais d'une action paracrine passant par la sécrétion d'insuline par les cellules bêta ou de somatostatine par les cellules delta, diminue la sécrétion de glucagon anormalement élevée en période postprandiale chez le diabétique de type 2 (voir figure 10.2).

Chez l'animal, le GLP-1 augmente la masse des cellules bêta en diminuant l'apoptose et en orientant la différenciation cellulaire vers les cellules sécrétrices d'insuline aux dépens de cellules ductales. Mais aucune étude ne permet à l'heure actuelle d'étendre ces conclusions à l'espèce humaine.

Les actions de ces deux molécules, le GLP-1 et le GIP, sont regroupées sous le nom « d'effet incrétine ». Il n'est pas clairement établi s'il existe chez le diabétique de type 2 une diminution de cet effet incrétine ni des taux circulants de ces deux peptides. Mais l'administration de GLP-1, chez les diabétiques de type 2, conduit à une amélioration d'un certain nombre de paramètres métaboliques, dont l'équilibre glycémique.

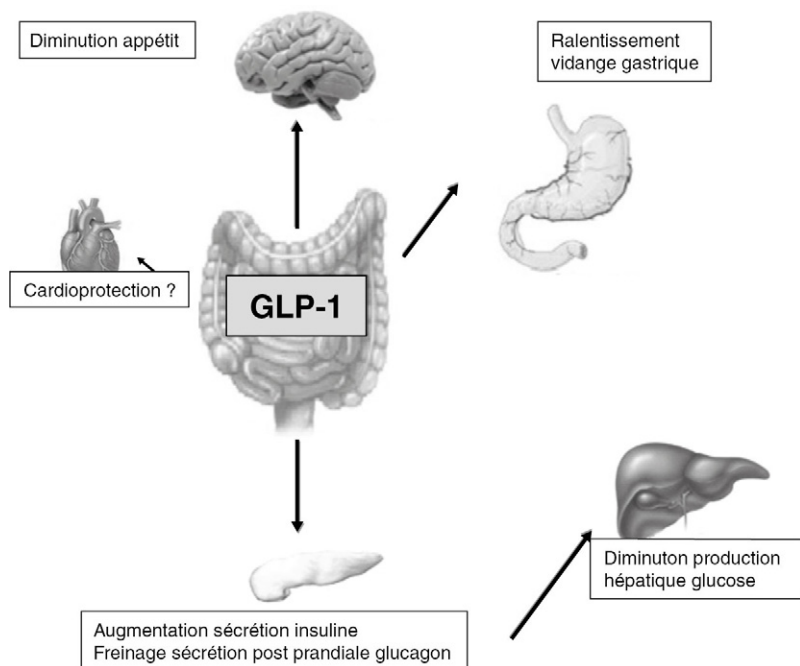


Figure 10.2
Propriétés du GLP-1.

Cependant, *in vivo*, le GLP-1 est presque instantanément clivé dès sa libération par une enzyme, la dipeptidyl peptidase de type 4 (DPP-4), qui le transforme en un peptide biologiquement inactif. Ainsi, si l'on veut utiliser à des fins thérapeutiques les propriétés du GLP-1, on peut contourner ce « handicap » par deux techniques : soit inactiver la DPP-4, soit utiliser des analogues du récepteur du GLP-1 non clivables par cette enzyme ubiquitaire.

Les inhibiteurs de la DPP-4

Les inhibiteurs de la DPP-4 (voir tableaux 10.4) sont des molécules ayant comme trait commun d'entraîner une inhibition de la dipeptidyl peptidase de type 4. Leur structure chimique comporte néanmoins quelques différences. Rapidement absorbés *per os*, ils sont responsables d'une inhibition réversible de plus de 80 % de l'activité de la DPP-4. Les inhibiteurs de la DPP-4 agissent en empêchant le clivage du GLP-1, ce qui aboutit à une augmentation par 2 ou 3 des taux circulants de GLP-1 actif. Trois molécules appartenant à cette classe, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine, sont déjà accessibles ; deux autres molécules vont bientôt arriver sur le marché : la linagliptine et l'alogliptine (voir tableau 10.4). Même s'ils sont différents sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique,

Tableau 10.4**Les inhibiteurs de la DPP-4 disponibles en France en 2013**

Inhibiteurs de la DPP-4 (DCI)	Sitagliptine 100 mg 1 prise/jour	Vildagliptine® 50 mg × 2 2 prises par jour	Saxagliptine 5 mg 1 prise/jour	Linagliptine 5 mg 1 prise/jour
Nom pharmaceutique	• Januvia® 100 mg • Xelvia® 100 mg	Galvus® 50 mg	Onglyza® 5 mg	Trajenta® 5 mg
Association avec la metformine	• Janumet® 50/1000 • Velmetia® 50/1000 mg	Icandra® 50/1000 mg	Komboglyze® 2,5/1000 mg	Jentaduet® 2,5/1000 mg

ils exercent tous un effet comparable sur l'équilibre glycémique avec une **baisse d'HbA1c allant de 0,6 à 1,2 %**. Grâce à une stimulation de l'insulinosécrétion et un effet freinateur sur la sécrétion de glucagon, ils entraînent une baisse de la glycémie à jeun mais surtout des glycémies postprandiales. Chez l'animal, les inhibiteurs de la DPP-4 auraient un effet protecteur sur les cellules β , mais aucune étude chez l'homme ne permet de tirer de telles conclusions. Ces traitements sont neutres sur le poids et leur grand avantage par rapport aux sulfamides hypoglycémiants est qu'ils n'entraînent pas d'hypoglycémie.

Tableau 10.5**Ajustement des inhibiteurs de la DPP-4 en cas d'insuffisance rénale**

	Clairance	Ajustement des doses Créatinine C1 entre 30 et 60 ml/min	Ajustement des doses Cl < 30 ml/min	Possible si hémodialyse
Sitagliptine 100 mg/jour	Rénale	50 mg/jour	25 mg/jour	Non
Vildagliptine 50 mg × 2/jour	Rénale	50 mg/jour	Non recommandé	Non
Saxagliptine 5 mg/jour	Hépatique et rénale	Aucun ajustement	2,5 mg/jour	Oui
Linagliptine 5 mg/jour	Hépatique	Aucun ajustement	Aucun ajustement	Oui
Exénatide	Rénale	Mi-dose	Non recommandé	Non
Liraglutide	Rénale	Mi-dose	Non recommandé	Non

Ils sont généralement bien tolérés et n'entraînent que peu d'effets indésirables : infections respiratoires hautes (5–6 %) et infections urinaires sont plus fréquentes que sous placebo. Une augmentation de l'incidence des pancréatites aiguës a été évoquée avec cette classe mais reste controversée aussi bien pour la sitagliptine que pour la vildagliptine. Rappelons que les cas de pancréatite

aiguë sont 2 à 3 fois plus élevés chez les diabétiques de type 2 que dans la population générale. Des allergies peuvent survenir, et des cas d'angioedème lorsqu'ils sont coprescrits avec des bloqueurs du système rénine-angiotensine (et en particulier les IEC).

Des études auraient montré que l'administration du GLP-1 exercerait des effets positifs sur le système cardiovasculaire. Quelques études, pour l'instant très préliminaires, réalisées avec des inhibiteurs de la DPP-4, ont montré un bénéfice sur la fonction ventriculaire dans le postinfarctus. D'autres essais sont en cours, ainsi que des études sur une longue période de suivi (5 ans) afin de pouvoir affirmer leur innocuité sur le plan cardiovasculaire.

Les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être associés à toutes les classes d'anti-diabétiques (metformine, sulfamide hypoglycémiant) ainsi qu'à l'insuline pour certains d'entre eux, même s'ils n'ont pas encore de remboursement dans cette indication. En cas d'insuffisance rénale, certains peuvent être prescrits (voir [tableau 10.5](#)) jusqu'au stade d'insuffisance rénale en adaptant la posologie.

Les analogues du GLP-1 ou agonistes du récepteur au GLP-1

Les analogues du GLP-1 sont des molécules se fixant sur les récepteurs du GLP-1 sans être dégradées par la DPP-4. Deux molécules sont actuellement accessibles dans cette classe : l'exénatide (Byetta®) et le liraglutide (Victoza®)

Tableau 10.6

Les analogues du GLP-1 disponibles en France en 2013

DCI	Nom commercial
Exénatide	Byetta® 5 ou 10 µg × 2 fois/jour
Liraglutide	Victoza® 0,6 ou 1,2 ou 1,8 mg en 1 prise par jour

(voir [tableau 10.6](#)). L'exénatide, forme synthétique d'un dérivé de la salive du lézard américain, Monstre de Gila, partage avec le GLP-1 natif 57 % d'homologie ; le liraglutide, plus proche, possède une séquence identique à 97 % du GLP-1 natif. Ces deux molécules en se liant aux récepteurs du GLP-1 ont pour effet une augmentation glucodépendante de la sécrétion d'insuline. Elles freinent la sécrétion inappropriée postprandiale de glucagon, ralentissent la vidange gastrique, diminuent la sensation de faim et accélèrent la sensation de satiété. Elles sont administrées par voie sous-cutanée et se présentent sous la forme de stylos préremplis avec lesquels le patient devra s'injecter une (pour le liraglutide) ou deux (pour l'exénatide) doses par jour. Après une période initiale d'ascension des doses, les posologies restent stables au cours du temps. Il n'y a pas comme pour l'insuline d'adaptation des doses en fonction des glycémies capillaires.

Sous exénatide, la baisse d'HbA1c est en général comprise entre 0,7 et 1,5 % et est en moyenne de 1 à 1,5 % sous liraglutide. L'amélioration de l'équilibre glycémique est obtenue essentiellement grâce à une baisse des glycémies postprandiales, les glycémies à jeun ne s'abaissant que modestement.

Dans le même temps, grâce aux effets sur la vidange gastrique qui diminuent l'appétit, le poids diminue d'environ 2 kg (entre 1,2 et 4,2 suivant les essais) après 26 semaines de traitement. Dans les études ayant duré plus d'un an, les patients encore sous traitement enregistrent une perte moyenne comprise entre 4 et 5 kg tant sous exénatide que liraglutide. Les patients les plus gros et ceux concomitamment traités par metformine sont ceux qui perdent le plus de poids. Mais la perte de poids, comme dans tous les régimes, finit par atteindre un maximum, et le poids reste en plateau au bout de quelques mois.

Les troubles digestifs et particulièrement des nausées et des vomissements sont les effets secondaires les plus fréquemment observés (30 % des cas) ; ils ont tendance à diminuer après quelques semaines de traitement. L'instauration initiale progressive de la posologie sur plusieurs jours ou plusieurs semaines permet d'en diminuer la fréquence mais ils peuvent être responsables d'arrêts prématurés du traitement. Très peu d'hypoglycémies ont été rapportées en l'absence d'association à d'autres médicaments hypoglycémisants (sulfamides ou insuline). L'administration d'exénatide ou de liraglutide s'accompagne (environ 30 à 50 % avec l'exénatide et 9 % avec le liraglutide) de l'apparition d'anticorps (AC anti-exénatide ou Ac anti-liraglutide). Dans l'immense majorité des cas, ces anticorps ne sont pas « bloquants », c'est-à-dire que leur présence n'est pas corrélée à une moindre efficacité hypoglycémisante. Des cas d'intolérance cutanée aux points d'injections ont été décrits dans moins de 5 % des cas. Le liraglutide entraîne chez le rat une augmentation de la fréquence des cancers médullaires de la thyroïde ; chez l'homme, cette élévation n'a pas été constatée.

Les analogues du GLP-1 peuvent être associés à la metformine, aux sulfamides hypoglycémisants ou à l'association des deux.

L'exénatide peut être associée à toute forme d'insulinothérapie ; le liraglutide peut être associé à l'insuline detemir (Levemir®). L'insulinothérapie basale dans le diabète de type 2 a comme principale cible l'abaissement des glycémies à jeun alors que les analogues du GLP-1 ciblent plutôt les glycémies postprandiales. Il peut être logique d'associer ces deux traitements ; des études ont montré qu'on pouvait améliorer le poids (-1,80 kg) et l'HbA1c (-1,74 %) en associant l'exénatide à un traitement par insuline basale chez des patients mal équilibrés, malgré un traitement par metformine plus insulinothérapie basale.

Prochainement, on devrait pouvoir disposer d'une forme retard d'exénatide, l'exénatide LAR (Bydureon®), permettant d'obtenir un effet favorable tant sur le poids que sur l'équilibre glycémique grâce à une seule injection d'exénatide par semaine.

Chaque nouvelle classe thérapeutique et chaque nouvelle molécule doit répondre, comme l'avaient d'ailleurs fait les glitazones, aux questions suivantes :

1. Quelle additivité par rapport aux molécules existantes ?
2. Quelle durabilité d'action ?
3. Quelle sécurité à long terme ?
4. Quel bénéfice cardiovasculaire ?

Des études sont en cours pour répondre à ces questions avec les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues du GLP-1. Il n'y a pas beaucoup de recul avec ces nouvelles molécules. En attendant leurs résultats, ces médicaments doivent, selon les recommandations françaises de 2013, être réservés aux échecs des thérapies classiques ou à certains cas particuliers.

N'oublions pas que le diabète de type 2 s'intègre le plus souvent à un contexte d'insulinorésistance et est associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire qu'il faut prendre en charge de façon optimale : le traitement du diabète de type 2 ne se résume pas au traitement de la glycémie.

1. Il faut viser un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l ou 0,70 g/l en situation de prévention primaire. Si le LDL reste supérieur à l'objectif malgré les efforts diététiques, la prescription d'une statine doit être proposée.
2. Il faut viser des chiffres de pression artérielle inférieure ou égale à 130/80 mmHg.
3. Arrêt de l'intoxication tabagique.

Quelle stratégie thérapeutique ?

Le diabète est une maladie évolutive. Les glycémies à jeun et postprandiales augmentent régulièrement avec le temps sous l'effet d'un déclin progressif des cellules bêta, entraînant une défaillance insulinosécrétoire, peut-être associée à un déclin des hormones incréтины et à une insulinorésistance qui s'accroît parallèlement au poids. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire dans la majorité des cas d'avoir recours à une escalade thérapeutique au cours du temps pour maintenir un même objectif glycémique. Si le début du traitement est univoque, prescription de la metformine en monothérapie chez tout le monde en l'absence de contre-indication, la stratégie devient plus complexe et moins univoque dès lors qu'il s'agit de passer à la bithérapie si l'objectif glycémique qu'on s'était fixé n'est pas atteint. L'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques d'antidiabétiques a, en théorie au moins, apporté un plus vaste choix thérapeutique. Les différentes sociétés savantes françaises, européennes et américaines ont récemment rapporté des stratégies d'intensification du traitement basées sur les études publiées et les avis des experts. Elles ont en commun une volonté d'individualiser à la fois les objectifs du traitement, avec des cibles de HbA1c variant avec l'âge, l'ancienneté du diabète, l'existence de comorbidités (voir figure 10.3) et la manière d'y parvenir en privilégiant certains traitements chez certains types de patients (exemple : les analogues du GLP-1 chez les patients obèses).

Monothérapie

La stratégie du traitement est simple au départ lors de la découverte du diabète, chez les patients ayant une longue espérance de vie et pas d'antécédent cardiovasculaire : la metformine est recommandée en première intention, associée bien sûr à la diététique et à l'activité physique. La metformine est prescrite avec comme objectif un taux d'HbA1c $\leq 6,5$ %. En cas d'intolérance à la metformine, on peut proposer soit un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, soit un glinide, soit un sulfamide hypoglycémiant à petite dose.

Bithérapie

- **Cas le plus fréquent** : si l'objectif n'est pas atteint, malgré une posologie optimale de metformine (entre 2 et 3 g/jour, parfois moins, car la tolérance est un facteur limitant pour 30 % des patients), plusieurs alternatives sont possibles. La bithérapie orale associant la metformine à un **sulfamide hypoglycémiant** est la bithérapie la plus ancienne, la plus classique et celle qui doit être proposée en première intention. Elle a fait la preuve de son efficacité, est peu onéreuse et comporte les éléments de sécurité liés au recul que nous avons sur cette association. Comme elle comporte des sulfamides, elle s'associe à un risque de survenue d'hypoglycémies. Ce risque sera d'autant plus important que le patient sera âgé, insuffisant rénal, polymédicamenté et/ou peu réceptif à une éducation minimale.
- **Cas particuliers** :
 - En cas d'intolérance aux sulfamides, ou si les prises alimentaires sont très irrégulières, on peut proposer un **glinide**.
 - Si le risque d'hypoglycémies doit être proscrit absolument, soit en raison de la profession du patient (par exemple, chez un chauffeur de taxi ou un peintre en bâtiment), soit en raison d'une ou plusieurs comorbidités (par exemple, en présence d'une cardiopathie ischémique), soit chez un sujet âgé en raison du risque de chute, on peut proposer comme alternative au sulfamide un **inhibiteur des alpha-glucosidases** ou un **inhibiteur de la DPP-4**, dont la prescription ne s'accompagne pas d'hypoglycémie.
 - En cas d'intolérance ou de contre-indication aux SH, et si le problème de poids est une préoccupation majeure (IMC > 30), un **analogue du GLP-1** peut être proposé en association avec la metformine.
 - Si le diabète reste très déséquilibré (HbA1c > 10 %) malgré la monothérapie ou que s'associe une perte de poids témoignant d'une carence en insuline, on peut d'emblée proposer d'introduire une insulinothérapie.

Et après ?

- Si, malgré la bithérapie metformine + sulfamide, l'objectif fixé n'est pas atteint, l'escalade thérapeutique « classique » comporte **l'introduction d'une injection d'insuline**, le plus souvent au coucher (voir chapitre 11). Cette association antidiabétiques oraux et insulinothérapie basale est sûre, efficace et peu onéreuse.
- Mais 2 alternatives sont possibles :
 - La première consiste à ajouter à l'association metformine + sulfamide un inhibiteur de la DPP-4. Cette **trithérapie orale** peut permettre d'atteindre l'objectif d'HbA1c, à condition que le taux d'HbA1c au départ ne soit pas trop élevé, l'efficacité de l'inhibiteur de la DPP-4 étant en général modeste (baisse de moins de 1 % d'HbA1c).
 - L'autre solution est d'introduire un **analogue du GLP-1**. Cette solution sera privilégiée chez les patients en surpoids. Ces deux alternatives à l'insulinothérapie peuvent convenir à certains patients qui refusent le passage à l'insuline ou à ceux qui ne sont pas capables de gérer l'autosurveillance glycémique et la gestion plus complexe des doses variables d'insuline.

Même chez les patients ayant une espérance de vie limitée ou ceux affectés d'une pathologie chronique grave, il n'est jamais pertinent de laisser l'équilibre glycémique dériver au-dessus de 9 %, car c'est les exposer aux complications aiguës du diabète (et en particulier au coma hyperosmolaire) et à un risque accru d'infections (voir chapitre 24).

Objectifs HbA1c en fonction des patients selon les recommandations de la Haute Autorité de santé en 2013

Cas général

- La plupart des patients avec DT2 : $\leq 7 \%$.
- DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiénodietétiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alpha-glucosidases) : $\leq 6,5 \%$.
- DT2 :
 - avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans),
 - ou avec des complications macrovasculaires évoluées,
 - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères : $\leq 8 \%$.

Personnes âgées

- Dites « vigoureuses », dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante : $\leq 7 \%$.
- Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades : $\leq 8 \%$.
- Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée, génératrice de handicaps et d'un isolement social : $< 9 \%$ et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l.

Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires

- Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée : $\leq 7 \%$.
- Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : $\leq 8 \%$:
 - infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ;
 - atteinte coronarienne sévère (tronc commun, ou atteinte tritrunculaire, ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ;
 - atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;
 - artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;
 - accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)

- IRC modérée (entre 60 et 30 ml/min/1,73 m²) : $\leq 7\%$.
- IRC sévère ou terminale (< 30 ml/min/1,73 m²) : $\leq 8\%$.

Patientes enceintes ou envisageant de l'être

- Avant d'envisager la grossesse : $< 6,5\%$.
- Durant la grossesse $< 6,5\%$ et glycémies $< 0,95$ g/l à jeun et $< 1,20$ g/l en postprandial à 2 h.

Pour en savoir plus

Buse J, et al. Use of twice daily exenatide in basal insulin treated patients with type 2 diabetes : a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2011;154(2):103-12.

Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach : position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (ESAD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79.

Grimaldi A, et al. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355(23):2427-43.

Haute Autorité de santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS; 2013.

Quand recourir à l'insulinothérapie chez le diabétique non insulino dépendant ?

- › En France, près de 20 % des diabétiques de type 2, soit environ 500 000 patients, sont traités par insuline (dont plus de la moitié en association avec des antidiabétiques oraux), avec une incidence croissante ces dernières années. Les données de l'étude ENTRED montrent que, par rapport aux diabétiques de type 2 traités par ADO, la population diabétique insulino traitée est plus âgée, avec un diabète plus ancien (en moyenne supérieur à 10 ans), une obésité plus fréquente et un niveau socio-économique plus faible. Les diabétiques insulino traités sont en moyenne plus mal équilibrés (seuls 20 % ont une hémoglobine glyquée inférieure à 7 %) avec une prévalence accrue de complications, témoignant d'une maladie plus sévère. Ce tableau pessimiste est la conséquence d'une inertie thérapeutique, avec une initiation trop tardive de l'insuline (à des valeurs d'HbA1c en moyenne supérieure à 9 %) et « une sous-utilisation » de l'insuline en termes de dose et de nombre d'injections.
- › Le principal obstacle à l'instauration de l'insulinothérapie est la prise de poids. En effet, le risque hypoglycémique lié à l'insuline chez le diabétique de type 2 est limité, peu différent de celui sous sulfamide hypoglycémiant. Par ailleurs, l'insulinothérapie n'a pas d'effet délétère ni d'ailleurs d'effet bénéfique (étude ORIGIN) sur le risque vasculaire du diabétique. La mise sous insuline chez le diabétique de type 2 s'accompagne d'une prise de poids quasi inévitable, parfois importante, corrélée au déséquilibre glycémique et à la dose d'insuline, problématique en cas d'obésité préexistante. Elle est liée à la réduction calorique secondaire à la suppression de la glycosurie et à l'effet anabolisant de l'insuline sur le métabolisme protidolipidique. En fait, tout se passe comme si la prise de poids sous insuline correspondait au retour au poids régulé qu'aurait eu le patient en l'absence de diabète.

Comment vaincre l'insulinorésistance psychologique ?

Pour les soignés, l'acceptation du passage à l'insuline est souvent difficile, difficulté liée aux contraintes d'un traitement qui va compliquer leur vie quotidienne, à l'angoisse d'être dépendant d'un traitement par piqûre, à la peur de l'hypoglycémie et d'une prise de poids, au sentiment d'échec personnel où l'insuline peut représenter la « punition » d'erreurs passées, à la crainte de l'aggravation de l'état de santé souvent en relation avec des personnes de leur entourage ayant eu une complication sévère sous insuline.

Le passage à l'insuline est vécu comme un facteur de gravité avec un changement de statut : avant, sous comprimé, « il avait du diabète » ; maintenant, en se piquant, « il devient diabétique ».

Pour les soignants, les freins à la prescription de l'insuline sont également multiples : vis-à-vis des soignés, la réticence à imposer les contraintes, la crainte partagée de l'hypoglycémie et de la prise de poids, le sentiment que le patient ne sera pas capable (ou non observant) vis-à-vis des injections et de l'adaptation des doses. Le médecin peut avoir un sentiment d'échec, de ne pas avoir su gérer la maladie. Il a souvent des difficultés de maîtrise du traitement insulinique et un manque de disponibilité de temps pour la prise en charge éducative. Cependant, la dichotomie « aux médecins généralistes, les diabétiques traités par comprimés », « aux spécialistes, les diabétiques traités par insuline » n'a plus lieu d'être avec la simplification du traitement insulinique initial.

Remédier à cette « insulinorésistance » nécessite d'identifier et de comprendre individuellement les croyances des patients sur l'insuline pour pouvoir « les démonter » :

- L'injection d'insuline n'est pas douloureuse avec les aiguilles microfines.
- Avec les injections, le patient ne devient pas insulino-dépendant et, en cas de réticence importante, un contrat d'essai peut être proposé avec une réévaluation des bénéfices/inconvénients du traitement après quelques mois.
- La prescription d'insuline ne doit être ni dramatisée ni banalisée. Elle est rarement urgente et doit être discutée, voire négociée après plusieurs consultations si nécessaire.
- Surtout, il paraît essentiel d'en discuter précocement dans la prise en charge éducative pour souligner que cette étape thérapeutique est liée au caractère évolutif de la maladie caractérisée par un déficit insulinosécrétoire progressivement aggravé.

Quand recourir à une insulinothérapie dans le diabète de type 2 ?

- L'indication peut être transitoire en cas de décompensation métabolique aiguë (cétose, hyperosmolarité), de grossesse, de pathologies intercurrentes déséquilibrant le diabète, d'intervention chirurgicale, dans le diabète de type africain dont l'évolution peut être émaillée de décompensation hyperglycémique, voire cétosique.

- L'insulinothérapie définitive devient nécessaire en cas de contre-indication à la poursuite des antidiabétiques oraux (insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique...).
- Même si les nouvelles recommandations ADA-EASD permettent l'introduction de l'insuline dès la bithérapie avec l'échec d'un traitement seul par la metformine, il n'y a pas d'argument démontré pour l'introduction précoce de l'insulinothérapie. Ces nouvelles recommandations soulignent surtout une stratégie centrée sur le patient avec des objectifs et des modalités thérapeutiques individualisés.
- L'introduction de l'insuline nécessite le respect préalable de certaines conditions : s'assurer de l'absence de prise de poids récente, témoin d'un mauvais suivi diététique avec risque d'aggravation de l'insulinorésistance. À l'inverse, en cas de perte de poids, éliminer une maladie intercurrente, vérifier l'optimisation et l'observance du traitement antérieur : équilibre alimentaire, activité physique adaptée aux capacités du patient, traitement ADO considéré comme maximum, éducation à l'autocontrôle glycémique (voir chapitre 12).

Quelles modalités pratiques pour l'insuline ?

Insulinothérapie basale

La recommandation actuelle est de débiter par une insuline basale en maintenant le traitement antidiabétique oral. Le but est de freiner la production hépatique nocturne de glucose pour rétablir une glycémie à jeun satisfaisante. Plusieurs choix sont possibles : une injection d'insuline NPH le soir au coucher avec l'avantage d'un faible coût de traitement. Cependant, les analogues lents de l'insuline (glargine ; detemir) le soir avant le dîner, voire un autre moment de la journée, sont plus fréquemment prescrits en raison d'un risque moindre de prise de poids et d'hypoglycémie nocturne. Le risque cancérigène de l'insuline glargine a été écarté. L'insuline detemir nécessite des doses plus élevées pour un même effet hypoglycémiant.

La dose initiale proposée est habituellement faible pour éviter le risque hypoglycémique, en fonction du poids et du déséquilibre glycémique (0,1–0,2 unités/kg ; 8 à 12 unités). Il est alors indispensable d'éduquer les patients à une titration progressive par paliers de 2 à 4 unités tous les 3 à 5 jours pour atteindre un objectif glycémique à jeun entre 0,80 et 1,20 g/l. Il est également nécessaire de vérifier la glycémie avant le dîner en raison du risque hypoglycémique de fin de journée qui peut amener à réduire le traitement sulfamidé.

Il faut établir le principe d'un suivi médical rapproché (téléphone, fax, mail), car les patients sont souvent réticents à augmenter leur dose.

Pour les diabétiques âgés et/ou avec comorbidité sévère et/ou une cardiopathie ischémique, les objectifs doivent être moins stricts pour éviter les hypoglycémies avec une glycémie à jeun de l'ordre de 1,50 g/l pour une hémoglobine glyquée de 7,5 à 8,5 %.

L'instauration de cette insulinothérapie doit être ambulatoire (cabinet médical, infirmière, hôpital de jour). La simplification de la technique d'injection avec les stylos préremplis ne doit pas cependant banaliser ce traitement qui nécessite un apprentissage rigoureux.

Insulinothérapie en multi-injections

En cas d'échec de l'association antidiabétiques oraux-insuline basale, il faut en analyser les raisons : s'agit-il d'un problème d'observance ? d'une titration inadaptée de l'insuline basale ? d'un échappement glycémique dans la journée ? Ainsi, l'insuline prandiale doit être envisagée quand la glycémie à jeun est à l'objectif mais que l'hémoglobine glyquée n'est pas satisfaisante : les glycémies postprandiales (supérieures à 2 g/l) et/ou en fin de journée sont alors élevées. Ce recours à une insuline prandiale doit être également discuté quand la dose d'insuline basale dépasse 0,5U/kg/jour, a fortiori lorsqu'elle approche 1U/kg/jour.

Une première option est de proposer une insuline prémélangée (prémix 30 ou 50), combinaison fixe d'insuline d'action intermédiaire et d'un analogue rapide, matin et soir. Il s'agit d'un schéma simple mais exposant à un risque hypoglycémique accru et à une prise de poids plus importante. Surtout, il n'y a pas de souplesse d'adaptation, car il est impossible de titrer séparément l'insuline lente et rapide. Ce schéma rend nécessaire une régularité dans les horaires de repas et dans les apports glucidiques. Une étude récente suggère que l'utilisation de deux mélanges plutôt qu'un schéma basal/bolus est in fine moins bien vécue à cause de la variabilité des excursions glycémiques et du moins bon résultat.

La deuxième option plus flexible et plus adaptable est l'introduction d'un schéma type basal/bolus avec une injection d'insuline rapide prescrite avant chaque repas, dont la dose est adaptée en fonction de la glycémie simultanée et d'un objectif à atteindre après le repas. Une approche plus progressive, pas à pas, est de prescrire une insuline rapide pour « couvrir » le repas le plus hyperglycémiant, le dîner, en règle générale. Le même principe sera ultérieurement appliqué pour une deuxième injection, souvent au petit-déjeuner, avant de passer au basal/bolus classique.

Dans les schémas en multi-injections d'insuline, le traitement oral insulinosécréteur est arrêté mais la metformine est en règle générale poursuivie pour limiter les doses d'insuline et freiner la prise pondérale.

Attention aux patients dont la glycémie résiste au schéma basal/bolus. Une catégorie particulière de patients, à haut risque de décès en cas de traitement intensifié, a été identifiée par l'étude ACCORD. Il s'agit de patients avec un diabète très déséquilibré ($HbA1c > 9\%$) et dont la glycémie ne baisse pas lorsque l'on intensifie les traitements. Il est alors très recommandé chez ces patients de se contenter d'un objectif d' $HbA1c$ à 8 %.

Stratégie du traitement insulinaire dans le diabète de type 2

Le passage à l'insuline chez le diabétique de type 2 reste une étape difficile pour des raisons essentiellement psychologiques. La discussion précoce de cette éventualité liée à la faillite progressive de l'insulinosécrétion devrait permettre de vaincre plus facilement cette « résistance ». La première étape est la prescription d'une insuline basale en association au traitement oral. La simplification du traitement, qui ne doit cependant pas être banalisée, ne nécessite pas systématiquement un recours spécialisé. Le recours aux multi-injections d'insuline doit privilégier un schéma basal/bolus progressif (pas à pas), plutôt que les injections d'insuline prémélangée. Le maintien de la metformine se justifie pour freiner la prise pondérale quasi inévitable qui reste un problème important.

Pour en savoir plus

- Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, et al. Caractéristiques, risques vasculaires et implications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;42-43:450-5.
- Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, et al. Insulin therapy does not induce weight gain in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(10):1849-50.
- Bosquet F. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabéto-logie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Origin Trial Investigators. Basal insulin and cardio-vascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28.
- Testa MA, Gill J, et al. Comparative effectiveness of basal-bolus versus premix analog insulin on glycemic variability and patient centered outcomes during insulin intensification in type 1 and type 2 diabetes : a randomized controlled cross over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3504-14.
- Action to control cardio-vascular risk in diabetes study group. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

- › Depuis l'étude américaine du DCCT (*voir* chapitre 14), l'intérêt de l'autosurveillance glycémique est indiscutable dans le diabète de type 1. Les schémas actuels en multi-injections d'insuline rendent indispensable une mesure de la glycémie capillaire au minimum 3–4 fois par jour. L'autocontrôle glycémique consiste alors à adapter de façon instantanée la dose d'insuline rapide en fonction des résultats en intégrant également la dose de glucides du repas et l'activité physique selon les principes de l'insulinothérapie fonctionnelle. Les glycémies à distance des repas et au coucher permettent éventuellement de faire une dose de « rattrapage » d'insuline en cas d'hyperglycémie. La glycémie à jeun permet par ailleurs d'adapter si nécessaire la dose d'insuline lente basale (*voir* chapitre 15).
- › En revanche, la place de l'autosurveillance glycémique dans le traitement du diabète de type 2 reste controversée. Les résultats des études, hétérogènes, avec des modalités d'intervention non toujours codifiées, sont contradictoires : certaines études sont positives, d'autres négatives. Cependant, une méta-analyse récente de 26 études randomisées suggère que si « l'autosurveillance glycémique » n'améliore que de 0,2 % l'hémoglobine glyquée, « l'autocontrôle » entraîne une réduction significative sur le plan clinique de l'HbA1c de 0,5 %.

Les arguments pour

L'autocontrôle glycémique est très utile pour permettre au patient de prendre conscience d'une maladie asymptomatique : la mesure de la glycémie remplace le symptôme manquant et permet d'intégrer le fait que l'on est diabétique. Il permet de visualiser ses erreurs alimentaires mais surtout de juger des effets de ses efforts diététiques et du bénéfice de l'activité physique. Enfin, il permet d'adapter éventuellement son traitement médicamenteux en fonction d'algorithmes fixés par le médecin.

Les arguments contre

L'intérêt de l'autosurveillance est très limité si le patient n'en tire aucune décision pratique. Une glycémie élevée entraîne alors un sentiment d'impuissance, voire de culpabilité, d'échec. La conséquence serait pour certains patients de développer une angoisse obsessionnelle ou une attitude de découragement, frustration-dépression. Il est donc essentiel que le patient ait les moyens d'agir pour corriger une glycémie élevée.

Pour quels patients ?

L'autosurveillance glycémique est :

- indispensable chez les diabétiques insulino-traités ;
- utile chez les patients traités par insulinosécréteurs (sulfamides, glinides), ou au-dessus des objectifs d'HbA1c, ou en situation de déstabilisation glycémique (traitement corticoïde, maladie intercurrente...) ;
- discutable au début de la maladie, chez les patients traités par règles hygiéno-diététiques avec ou sans insulinosensibilisateurs, chez les patients ayant des objectifs glycémiques limités (âge, comorbidité) ;
- déconseillée chez les patients qui risquent de développer un comportement obsessionnel.

Le matériel d'autosurveillance glycémique

Actuellement, plus de 20 lecteurs glycémiques commercialisés par 11 laboratoires sont disponibles ! Ces lecteurs doivent répondre à des critères de précision, de reproductibilité et de fiabilité. La SFD recommande un objectif d'exactitude $\pm 10\%$ par rapport à la mesure glycémique en laboratoire. L'évolution du matériel a été caractérisée par la réduction du volume de la goutte aspirée par capillarité, la suppression de la calibration, la rapidité du résultat en quelques secondes, la miniaturisation des lecteurs et une meilleure lisibilité de l'écran, des logiciels intégrés avec de nouvelles fonctions (analyse de données, aide à la décision, communication). Le choix du matériel dépend du patient : âge, handicap (arthrose, malvoyance), traitement, nombre de glycémies, mode de vie.

Les règles de l'autocontrôle glycémique : fréquence, horaires, objectifs et algorithmes

L'autosurveillance glycémique suppose que le patient accepte la maladie et adopte une stratégie de résolution de problèmes : il doit être convaincu qu'il a un risque pour sa santé et qu'il peut personnellement l'éviter par des contraintes thérapeutiques acceptables.

Les horaires de mesure de la glycémie capillaire à privilégier sont :

- le matin, à jeun, où la glycémie reflète la production hépatique nocturne de glucose pouvant justifier une escalade thérapeutique, cette glycémie est en règle générale bien corrélée à l'HbA1c ;
- le soir, avant le dîner, où la glycémie est en général la plus basse de la journée : elle permet le dépistage d'hypoglycémie asymptomatique ou paucisymptomatique chez des diabétiques traités par sulfamidés.

La mesure de la glycémie postprandiale 1 h 30 à 2 h après repas a une utilité limitée. En effet, s'il y a une corrélation plus forte du risque cardiovasculaire avec la glycémie postprandiale qu'avec la glycémie à jeun, la relation de causalité n'a pas été démontrée : l'hyperglycémie postprandiale paraît donc plus un

marqueur qu'un facteur de risque cardiovasculaire. Néanmoins, la mesure de la glycémie postprandiale peut être diagnostique pour juger de l'effet hyperglycémiant de tel ou tel aliment, mais on ne doit pas déboucher sur une « dictature » diététique (suppression des aliments à index glycémique élevé, fractionnement des repas...). En fait, la glycémie postprandiale est surtout utile lorsqu'il y a une discordance entre une HbA1c élevée et des glycémies préprandiales satisfaisantes. Dans ce cas, elle permet de repérer le repas le plus hyperglycémiant. Si l'HbA1c est au-dessus de l'objectif, il faut mettre en place des mesures (diététiques, médicament, insuline rapide...) pour ramener cette glycémie postprandiale à moins de 1,80 g/l.

La fréquence de la mesure de la glycémie capillaire doit maintenant tenir compte d'un arrêté publié au JO le 25 février 2011 limitant le remboursement des bandelettes à 200 par an chez les diabétiques de type 2 non insulinotraités :

- une à deux déterminations glycémiques par semaine en période d'équilibre glycémique paraissent suffisantes ;
- deux à 3 fois par semaine le matin à jeun et 1 fois par semaine le soir avant le dîner si l'HbA1c est en dehors des objectifs thérapeutiques et/ou en cas de changement thérapeutique ;
- Une à 2 fois par jour de façon transitoire en cas de déstabilisation aiguë et/ou de pathologie intercurrente (infection, corticothérapie...).

Chez les diabétiques de type 2 insulinotraités :

- Sous insuline basale, la glycémie capillaire le matin à jeun permet l'adaptation différée de la dose de cette insuline basale et le soir avant le dîner, 1 à 2 fois par semaine, l'adaptation éventuelle du traitement insulinosécréteur.
- Sous multi-injections d'insuline, la glycémie capillaire avant chaque injection permet l'adaptation immédiate de l'insuline rapide et la glycémie à jeun l'adaptation différée de l'insuline lente.

L'adaptation thérapeutique dépendra bien évidemment des objectifs glycémiques fixés individuellement :

- Chez les patients âgés, ayant des comorbidités importantes ou une cardiopathie sévère, il faut éviter le risque hypoglycémique et viser un objectif glycémique à jeun entre 1,20 et 1,80 g/l, soit une hémoglobine glyquée à 8,5–9 %.
- Dans la situation habituelle de prévention microangiopathique, une glycémie à jeun inférieure à 1,30 g/l et en fin de journée inférieure à 1,20 g/l doit permettre d'obtenir une HbA1c proche de 7 %.
- En cas de contrôle glycémique au-dessus des objectifs, on conseille en premier lieu une augmentation de l'activité physique et une adaptation du régime alimentaire. Si le déséquilibre est persistant et avec l'aval du médecin prescripteur, la posologie du traitement insulinosécréteur (glinides ; sulfamides hypoglycémiantes) peut être augmentée d'un demi-comprimé par le patient lui-même.
- Sous insuline basale, il faut éduquer le patient à faire une titration progressive de la dose tous les 3 à 5 j par paliers en règle générale de 2 U, avec pour objectif une quasi-normoglycémie à jeun (0,8–1,30 g/l) si l'objectif d'HbA1c est à 7 %.

L'autocontrôle glycémique est **un outil essentiel** pour développer l'autotraitement dans le diabète de type 1 mais également dans le diabète de type 2. L'autosurveillance glycémique est **un moyen indispensable pour susciter la prise de conscience d'une maladie asymptomatique**. L'autocontrôle glycémique n'a de réelle utilité que s'il conduit le patient à prendre des décisions thérapeutiques d'adaptation diététique, d'activité physique, des doses d'insuline, voire du traitement oral en fonction d'objectifs préalablement discutés et fixés avec le médecin.

Type de fiche d'algorithme thérapeutique remis au patient diabétique de type 2 pour l'auto-adaptation du traitement

Nom du médecin :

Le

M.

M^{me}

Objectifs

- HbA1c inférieure ou égale à
- Glycémie à jeun entre et
- Glycémie vers 19 h (avant le dîner) entre et

Au réveil

- Si glycémie à jeun 3 j de suite supérieure à g/l, augmenter le 4^e jour de
- Si glycémie à jeun inférieure à g/l, diminuer le jour même de

Le soir

- Si glycémie le soir avant le dîner 3 j de suite supérieure à g/l, augmenter le 4^e jour de
- Si glycémie le soir avant le dîner inférieure à g/l, diminuer le lendemain de

En remplissant cette fiche, le médecin indique les médicaments et les posologies des adaptations : l'adaptation de la dose d'insuline injectée le soir se fait sur la glycémie du matin, l'adaptation de la posologie des sulfamides se fait sur la glycémie avant le dîner.

Pour en savoir plus

- Grimaldi A, Sachon C, Halimi S. Autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2005.
- Clar C, Barnard K, Cummins E, et al. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes : systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12):1-140.

L'observance des prescriptions thérapeutiques du diabétique de type 2

Peut-on faire mieux ?

› Les résultats sont convergents :

- plus de 80 % des diabétiques ne suivent pas le régime équilibré par ailleurs recommandé pour les non-diabétiques ;
- 50 % oublient de prendre leurs comprimés au moins une fois par semaine ;
- 10 à 15 % continuent de fumer.

À dire vrai, des résultats assez similaires sont retrouvés pour l'ensemble des maladies chroniques et la première conclusion qui s'impose est donc que les diabétiques sont des gens normaux ! **Le défaut d'observance des patients est une réalité difficile à connaître**, bien que chaque médecin y soit quotidiennement confronté. C'est souvent la discordance entre les assertions du malade et les résultats qui jette la suspicion, lorsque le poids augmente alors que le malade « récite » un régime hypocalorique, ou que l'HbA1c s'élève alors que les contrôles glycémiques sont parfaits... La preuve peut être apportée par l'électronique cachée (lecteur glycémique à mémoire occultée ou pilulier électronique...). Parfois, c'est le malade qui avoue lorsque le médecin rédige l'ordonnance (« Il m'en reste ! ») quand il n'est pas dénoncé par le conjoint venu assister à la consultation.

Si cette vérité est difficile à dire par le malade, c'est notamment parce qu'il pense qu'elle est difficile à entendre par le médecin, qui risque d'y voir une contestation sourde de son autorité. Cette blessure d'amour-propre risque de se retourner contre le malade, jugé négativement, voire abandonné à son triste sort... Mais c'est aussi une vérité difficile à entendre par le patient lui-même, au risque d'une baisse de l'estime de soi.

La question fondamentale est donc : **peut-on faire mieux ?** Bien que l'on manque à ce jour de preuve patente, la réponse est néanmoins affirmative, à cinq conditions : alléger les contraintes, expliquer les prescriptions, favoriser la motivation du patient, accompagner le changement, changer la relation médecin-malade.

Alléger les contraintes

C'est d'abord adopter le plus souvent une stratégie progressive par étapes et ne pas proposer en même temps de modifier les habitudes alimentaires, d'arrêter de fumer, d'augmenter l'activité physique... Certains patients toutefois, fonctionnant selon le mode du tout ou rien, ne sont capables que de changements radicaux le plus souvent à l'occasion de chocs émotionnels forts provoqués par des complications aiguës telles qu'un infarctus du myocarde ou des événements de vie majeurs (décès d'un proche...).

Le plus souvent, **il faut proposer des changements limités et progressifs**, tenant compte des habitudes du patient, en cherchant à adapter autant que possible le traitement à la vie du patient et non sa vie au traitement. Les propositions de changements diététiques doivent par exemple partir d'une enquête alimentaire personnalisée et non de feuilles de régime...

L'amélioration de l'observance passe évidemment par une **bonne tolérance médicamenteuse**. Il suffit ici de rappeler que dans l'étude UKPDS (voir p. XXX), 60 % des patients traités par inhibiteurs des $\alpha\lambda\pi\eta\alpha$ —glucosidases avaient arrêté le médicament au bout d'un an...

Il faut en général chercher à **diminuer le nombre de prises médicamenteuses**, plus important pour l'observance que le nombre de comprimés. L'observance est nettement meilleure pour une ou deux prises quotidiennes que pour trois, voire quatre. Or, il se trouve que les hypoglycémiant oraux, biguanides comme sulfamides, peuvent parfaitement être pris en deux prises matin et soir et que la prescription en trois prises, habituelle en France, n'a pas de justification pharmacologique. L'industrie pharmaceutique, consciente du problème de l'observance dans les maladies chroniques, a développé des formes dites « monoprises » (Diamicron® LM 30, Amarel®) et des associations de principes actifs : Glucovance® (association Daonil® et Glucophage®) et Avandamet® ou Competact® (associant glitazone et metformine) et Janumet® (association Januvia®, inhibiteur de la DPP-4 et metformine).

Il importe enfin **d'aider le patient à ritualiser sa prise médicamenteuse**, en la rattachant à un geste habituel de la vie quotidienne. De ce point de vue, demander aux patients de prendre leur comprimé de sulfamide hypoglycémiant 30 min avant le début du repas, comme cela a été fait pendant fort longtemps, témoigne d'une absence totale de réflexion sur les règles élémentaires de l'observance.

Expliquer les prescriptions

En effet, plus de 50 % des patients diabétiques non insulino-dépendants ne connaissent pas le nom de leurs médicaments et plus de 70 % ne connaissent pas les indications des diverses prescriptions. Il serait sûrement utile de spécifier sur l'ordonnance l'indication des différents médicaments en distinguant : médicaments pour le diabète, médicaments pour l'hypertension artérielle, médicaments pour le cholestérol, médicament pour fluidifier le sang, médicaments pour le cœur, etc.

Dans une étude, moins de 10 % des patients prenant des sulfamides hypoglycémiant savaient que leur traitement comportait un risque d'hypoglycémie !

Cette ignorance n'est pas sans risque iatrogène, d'autant que ces malades sont souvent amenés à consulter plusieurs médecins dont la communication n'est pas toujours parfaite... Il est donc essentiel que le malade ait sur lui un double de son ordonnance.

Il est, de plus, nécessaire de répondre à deux questions clés que le patient ne pose pas toujours lors de la consultation, mais dont il risque d'inventer ultérieurement la réponse : « Que dois-je faire si j'oublie de prendre mon comprimé ? », « Est-ce qu'un jour je pourrai arrêter mon traitement ? ».

Lors de séances d'éducation thérapeutique, un bon exercice pédagogique est d'apprendre au malade à rédiger un brouillon de son ordonnance avant la consultation d'un nouveau médecin.

Favoriser la motivation

Les médecins se plaignent généralement de l'**absence de motivation des diabétiques** non insulino-dépendants. Le patient diabétique, comme tout un chacun, est motivé soit par la recherche du plaisir, soit par l'évitement du désagrément. L'annonce du diagnostic d'une maladie chronique incurable, comportant à long terme un risque de complications et nécessitant l'abandon de comportements quotidiens agréables au profit de nouveaux comportements plutôt moins agréables, ne peut être que source d'angoisse.

Aider le malade à se motiver, c'est chercher à transformer cette angoisse en énergie positive pour la résolution de problèmes. Une question préalable se trouve posée : quelle est la stratégie adoptée spontanément par le malade (*coping*) pour faire face au stress induit par la maladie ?

Nous utilisons tous trois stratégies :

- l'évitement, conséquence du déni ou refus conscient de la maladie (« Moins j'y pense, mieux je me porte ! ») ;
- la stratégie émotionnelle, qui recourt à l'autosuggestion pour minimiser les risques. Le malade fait alors souvent appel à des croyances de santé, voire à des rituels comportementaux censés conjurer le sort... ;
- enfin, la stratégie de résolution de problèmes qui vise à analyser les risques, inventorier les solutions, fixer des objectifs...

Le sujet équilibré ayant des ressources psychologiques importantes utilise habituellement les trois stratégies, en donnant en l'occurrence la priorité à la stratégie de résolution de problèmes.

Mais, pour résoudre le problème posé par le diabète non insulino-dépendant :

- encore faut-il que le **patient soit convaincu qu'il a un risque**. Cela suppose qu'il soit informé, sans dramatisation ni banalisation, ce qui n'est souvent pas le cas. Encore faut-il discuter avec le patient de sa représentation du risque. Il n'est pas sûr qu'un taux de morbidimortalité annuel fourni par l'équation de Framingham ait une quelconque signification pour le patient... ;
- non seulement le patient doit être convaincu qu'il a un risque, mais **il doit aussi être convaincu qu'on peut l'éviter**, ce qui suppose un certain rapport au temps, inaccessible au fataliste qui pense que tout est écrit ou à l'épicurien qui ne se préoccupe que de l'instant. Cela suppose également que le malade soit informé objectivement de l'efficacité des divers traitements ;

- il ne suffit pas d'estimer qu'il est possible d'éviter les complications de la maladie. **Encore faut-il être convaincu qu'on peut personnellement les éviter.** Cela suppose que le malade se sente comptable de sa santé et se soit départi du sentiment infantile que la responsabilité de sa santé appartient à d'autres (le conjoint, le médecin, le prêtre...) ;
- enfin, pour adopter des changements de comportement, il faut **que le patient ait le sentiment que cela en vaut la peine**, ce qui ne sera à l'évidence pas le cas du patient déprimé. Une bonne estime de soi, des projets de vie, un support social, en particulier familial, important, sont autant d'atouts favorables.

L'histoire d'un épicurien

Monsieur G., diabétique de type 2 à l'âge de 35 ans, n'a jamais observé le moindre des conseils qui lui avaient été donnés. Il est, en revanche, régulièrement venu en consultation. Le diabète n'était bien équilibré que pendant les hospitalisations... Les complications sont apparues...

Entrant dans le service avec une suppuration du pied, il eut droit à un sermon moralisateur de Denise, l'infirmière. Une fois le pansement fait, il enfila son costume blanc et ses mocassins et, d'une démarche chaloupée, sortit acheter chez le fleuriste, en face de l'hôpital, une rose qu'il vint offrir à Denise. Le lendemain, il était amputé.

Plusieurs années après, il expliquait en consultation, entre deux séances de dialyse : « Si nous décidons de partir ensemble aux Antilles dans 15 j, je suis sûr que d'ici là mon pied va s'ouvrir et nous ne pourrons pas partir, mais si nous disons que nous partons maintenant, alors nous partons... »

Vivant au jour le jour, incapable de se projeter dans l'avenir, Monsieur G. est inapte à toute prévention.

Quatre styles relationnels

Reste que le prix n'est pas le même à payer pour tous et dépend notamment de la personnalité du patient. On peut de ce point de vue distinguer quatre styles relationnels selon le caractère extraverti ou introverti, dominant ou conciliant d'une personne :

- **le patient dominant extraverti, dit « promouvant »**, supporte souvent mal l'image dévalorisante à ses yeux de la maladie chronique. Il est volontiers responsable d'associations ou d'institutions et se montre souvent plus apte à s'occuper des autres que de lui-même ;
- **le malade dominant introverti, dit « contrôlant »**, a besoin d'efficacité. Amateur de défis, il a souvent du mal à supporter les compromis imposés par la maladie chronique. En tout cas, c'est à lui de prendre les décisions et non aux soignants à sa place ;
- **le malade conciliant extraverti, dit « facilitant »**, est souvent un convivial qui a du mal à agir différemment de son entourage. En général, il acquiesce à toutes les propositions médicales (« Yes man ! ») mais n'en applique aucune... ;

- **enfin, le malade conciliant introverti, dit « analysant »,** est volontiers précis, méticuleux, attaché à ses habitudes, pouvant devenir obsessionnel ou céder à la chronicisation.

Cinq styles cognitifs

À côté de ces quatre types relationnels, on peut aussi distinguer cinq types cognitifs :

- **le rapide, voire impulsif** (pathologique : psychopathe), qui aura du mal à prendre le temps de réaliser l'autosurveillance et à tenir un carnet ;
- **le lent, réfléchi voire minutieux** (pathologique : obsessionnel), qui au contraire notera tout méticuleusement et aura tendance à contrôler le résultat de la glycémie d'un doigt de la main droite par celui d'un doigt de la main gauche ;
- **le prudent, éventuellement craintif** (pathologique : phobique), terrorisé par le risque hypoglycémique ou par la moindre hyperglycémie ;
- **l'ouvert, parfois dispersé** (pathologique : hystérique), qui a beaucoup de mal à écouter et à entendre. Il perturbe pas mal l'éducation en groupe et a besoin de rigueur et d'autorité lors de consultations individuelles, de préférence avec « un grand professeur » ;
- **le rigoureux, à la limite rigide, volontiers ergoteur** (pathologique : paranoïaque), avec lequel il vaut mieux se montrer très professionnel sans chercher à discuter.

Les trois instances du « moi »

Finalement, chaque individu, et donc chaque diabétique, est constitué de trois instances du « moi ».

- **le « moi » animal**, régi par les lois d'homéostasie biologique. C'est l'homéostasie de la glycémie qui est perturbée chez le patient diabétique ;
- **le « moi » rationnel**, qui tend à l'universalité, commun à tous les hommes de la planète, quelles que soient leur ethnie et leur culture. Il est régi par des lois d'homéostasie normative et, en ce qui concerne la médecine, par les recommandations issues de l'*evidence-based medicine*. Le « moi » universel, qui est en chacun d'entre nous, est une fiction de la moyenne. Pour se convaincre de son existence, il suffit de constater comment, dans un groupe de diabétiques, alors que chaque personne a beaucoup de mal à adopter pour elle-même une attitude raisonnable, les autres tombent facilement d'accord collectivement pour lui proposer un comportement pertinent, guidé par la raison ;
- **la troisième instance du « moi » est, au contraire, émotionnelle**, proprement identitaire, à l'irréductible singularité. Elle est régie par des lois d'homéostasie thymique, visant à l'optimisation du plaisir, en tout cas à l'évitement du déplaisir.

Bien sûr, ces instances du moi ne sont pas indépendantes mais interdépendantes et hiérarchisées, la loi de l'homéostasie thymique l'emportant sur la loi d'homéostasie normative. Il est rationnel d'arrêter de fumer, mais il est raisonnable de continuer si l'arrêt du tabac provoque une dépression.

Enfin, il existe une quatrième instance du « moi », régulatrice, plus ou moins développée selon les individus, capable de négocier le meilleur compromis entre le « moi rationnel » et le « moi émotionnel » identitaire.

En miroir, le médecin se doit d'avoir plusieurs compétences :

- connaître parfaitement le traitement du « moi » animal et, en cela, il est un vétérinaire ;
- connaître les conclusions de l'*evidence-based medicine* et leur degré d'application aux patients et être capable de les lui expliquer, et, en cela, il est non seulement un thérapeute, mais un pédagogue ;
- comprendre avec empathie l'identité et le vécu du patient et, en cela, il doit être un psychologue.

Il doit encore se faire l'avocat des deux instances du « moi », rationnelle et émotionnelle, en développant les arguments de chacune sans oublier de se faire l'avocat du diable. Ainsi, il doit aider le patient à prendre conscience de cette dualité pour chercher avec lui le meilleur compromis. On dit souvent que l'éducation thérapeutique doit se terminer par un contrat. En vérité, il ne s'agit pas d'un contrat entre le patient et le médecin mais d'un contrat entre le « moi » rationnel et le « moi » émotionnel du patient.

Accompagner les étapes du changement

Les psychologues comportementalistes (Prochaska et Di Clemente) ont individualisé **cinq étapes dans le changement** : l'indifférence, la réflexion, la préparation à l'action, le passage à l'action et enfin le maintien du nouveau comportement. Cette dissection a le mérite de mettre l'accent sur l'adéquation du comportement médical lors de chaque étape.

Au stade de l'**indifférence**, il importe moins de rappeler le risque que d'interroger le malade sur les raisons profondes de son indifférence. Le malade se sentira ainsi reconnu dans son identité et pourra éventuellement rentrer dans un processus psychologique de remise en cause des raisons de cette indifférence.

Au stade de la **réflexion**, il importe de soupeser avec le malade le pour et le contre du changement comportemental en ne minimisant surtout pas les arguments contre.

Le stade de **préparation** qui précède de quelques mois l'action doit amener à discuter des modalités pratiques les plus opportunes pour :

- débuter l'**action**. Lorsque le malade adopte un nouveau changement de comportement, il ne faut surtout pas oublier de le féliciter et sûrement de lui témoigner une certaine admiration en évitant toute attitude paternaliste ;
- enfin, pour assurer le **maintien du comportement**, il importe d'en rappeler les avantages mais aussi d'en discuter les difficultés et d'envisager les conduites à tenir en cas de rechute.

Changer la relation médecin-malade

Placer au centre de la relation médecin-malade dans la maladie chronique les difficultés à suivre le traitement suppose en réalité de changer la relation médecin-malade. L'absence de symptôme habituel au cours du diabète non insulino-dépendant crée de plus une source de conflits relationnels structurels. En effet, la relation médecin-malade est harmonieuse lorsque le « corps subjectif » vécu par le malade et le « corps objectif » exploré par le médecin sont concordants. La discordance est source de malentendus, qu'il s'agisse d'un malade qui souffre « partout depuis toujours », et dont l'examen et le bilan sont désespérément

négatifs, ou à l'inverse d'un malade qui ne se plaint que d'un « excès de bonne santé » et dont le bilan biologique révèle la catastrophe métabolique.

Changer la relation médecin-malade, c'est d'abord **éviter les contre-attitudes médicales**. On peut distinguer les principales contre-attitudes suivantes :

- **la résignation** : le médecin rappelle rituellement au malade les conseils hygiénodietétiques, sachant qu'il ne les suit pas. Le malade sait d'ailleurs que le médecin le sait et le médecin sait que le malade sait... Par-delà « l'hypocrisie relationnelle » se noue un pacte tacite où l'un et l'autre attendent plus ou moins consciemment la survenue des complications, sans que le médecin ne se pose la vraie question : « Pourquoi vient-il me voir alors qu'il ne suit aucun de mes conseils ? » et ne la pose avec tact à son patient. La résignation est souvent reprochée par les spécialistes aux médecins généralistes ;
- à l'inverse, un certain nombre de médecins, notamment spécialistes, croyant motiver leur patient, utilisent la **dramatisation** du type : « Les cigarettes ou les jambes », qui est certes parfois efficace mais bien souvent renforce la politique de l'autruche ou fait fuir le patient ;
- à l'inverse, **la banalisation** consiste à minimiser les difficultés rencontrées par le malade pour modifier ses habitudes alimentaires ou son activité physique ou même prendre régulièrement ses comprimés.

Le couple infernal banalisation-dramatisation

La dramatisation

Exemple : « Votre diabète est mal équilibré, votre pression artérielle est à 15/9, votre LDL-cholestérol est à 1,60 g/l... Monsieur, vous êtes à risque de mort subite ! »

Ou encore : une affiche pour les salles d'attente des cabinets des médecins généralistes proposait : « On peut prévenir le diabète, on peut prévenir ses complications, en tout cas, on vous aura prévenus ! »

La banalisation

« Je ne vous demande pas grand-chose : remplacer la charcuterie par les crudités, le beurre et la sauce bolognaise dans les nouilles par des herbes aromatiques. »

Le comble est obtenu par la **banalisation associée à la dramatisation**.

« Les carottes râpées et le fromage blanc à 0 %, sinon aveugle et cul-de-jatte ! »

- banalisation des contraintes et dramatisation des complications sont souvent, en fait, associées et verrouillent complètement la relation médecin-malade ;
- parfois, vient s'ajouter un **jugement moralisateur** sur « l'absence de volonté du malade » ;
- enfin, les spécialistes hospitaliers pratiquent volontiers la **médicalisation biotechnologique** pour éviter la prise en charge psychosociale. Face au déséquilibre du diabète, ils multiplient les hospitalisations de jour et les bilans riches d'examen complémentaires inutiles et inutilement répétés, quand ce ne sont

pas des hospitalisations prolongées pour « cures », cures d'insuline à la pompe ou cures de régime basses calories, dont l'inefficacité à terme est aujourd'hui bien démontrée. Cette médicalisation biotechnologique va souvent de pair avec une forme d'indifférence : j'informe le patient des conséquences de sa maladie, je calcule son score de risque cardiovasculaire, je lui énumère ce qu'il devrait faire, qu'il le fasse ou pas, c'est son problème. Un de mes patients reçut ainsi une information stéréotypée, impersonnelle, rapide sur la nécessité dans les mois à venir de recourir à la dialyse. Il eut cette répartie brutale : « Est-ce que vous avez également prévu les obsèques ? » Comme quoi, informer un patient, ce n'est pas seulement dire ou lire un document, c'est lui dire ce qu'il peut entendre à un moment, faciliter l'expression de ses émotions et de ses interrogations, les reformuler, rediscuter avec lui l'information à plusieurs reprises, vérifier qu'il l'a bien comprise, si nécessaire recourir à l'aide d'un tiers.

Ces contre-attitudes tiennent aux deux modèles culturels médicaux dominants : d'une part, le modèle scientifique, qui nécessairement objective le patient mais qui n'est qu'une vision partielle du patient réduit à son animalité ; d'autre part, le modèle de la maladie aiguë grave, inadapté pour la prise en charge de la maladie chronique, comme l'a bien montré Jean-Philippe Assal. Les prises en charge de la maladie aiguë grave et de la maladie chronique s'opposent en effet point par point. L'objectif lors de la maladie aiguë grave est la guérison, alors que, lors de la maladie chronique, l'objectif ne peut être que l'amélioration, voire la stabilisation ou la prévention des rechutes ou un simple accompagnement. La relation médecin-malade dans la maladie aiguë grave se fait sur un mode adulte-enfant. On dit que le malade donne sa confiance au médecin qui lui offre en retour compétence et dévouement. Dans la maladie chronique, au contraire, la relation est idéalement de type adulte-adulte, le malade ayant des croyances et des connaissances et devant acquérir des compétences. Lors de la maladie aiguë grave, le malade est passif, alors qu'il est actif lors de la maladie chronique.

L'observance est excellente lors de la maladie aiguë grave, elle n'a pas de sens lors de la maladie chronique et doit être remplacée par le concept de difficultés à suivre le traitement (DAST).

Enfin, si l'angoisse est à calmer lors de la maladie aiguë, elle est à transformer lors de la maladie chronique. Il s'agit en effet de **transformer l'angoisse en force de motivation**. Les moments d'angoisse sont les moments privilégiés pour les changements comportementaux et donc pour l'éducation thérapeutique du patient.

Au cours du diabète de type 2, les moments principaux d'angoisse sont les suivants :

- **la découverte** de la maladie et l'annonce du diagnostic ;
- **le dépistage des premières complications** asymptomatiques (mais c'est déjà tard !) ;
- **l'aggravation** des complications et l'apparition des premiers symptômes (c'est bien trop tard !) ;
- **l'heure de l'insuline**. Il s'agit ni de dramatiser en menaçant le malade des piqûres quotidiennes ni de banaliser en insistant sur le caractère rapide et

indolore de l'injection au stylo. Il s'agit d'utiliser l'angoisse du malade face à la piqûre quotidienne pour l'amener à mentaliser sa maladie, réévaluer ses comportements, pratiquer l'autocontrôle glycémique, définir des contrats d'objectifs qui amèneront après quelques mois le malade, si ce n'est à demander lui-même, du moins à accepter avec conviction, le recours aux injections d'insuline (voir encadré 13.1) ;

Encadré 13.1

Motivés !

- Un leitmotiv revient dans la bouche des soignants pour caractériser les diabétiques non insulino-dépendants : « **Ils ne sont pas motivés !** » Pourtant, il est un mot magique qui suscite brusquement la motivation du plus récalcitrant d'entre eux, une motivation si forte qu'il convient de le prononcer avec circonspection et de l'entourer de périphrases, un mot que le patient redoute comme une sentence, un mot qui peut le faire fuir à tout jamais... Ce mot, c'est : « insuline ».
- En effet, le diabétique non insulino-dépendant est en général **très motivé contre l'insuline**. Ce refus est la rencontre d'un désir (éviter les piqûres) et de croyances (« L'insuline fait grossir », « L'insuline provoque des comas hypoglycémiques », « Quand on commence l'insuline, on ne peut plus l'arrêter ») s'exprimant en des représentations mortifères souvent violentes (drogue, dépendance, amputation, perforation, pénétration : « Elle se mélange avec mon intérieur »). Au point que l'injection d'insuline implique bien souvent pour le patient un changement qualitatif, comme une remise en cause de son identité. Si le diabétique de type 2 dit « J'ai du diabète » ou même plus souvent « J'ai un peu de diabète » ou « Je fais du diabète », le diabétique insulino-traité dit « Je suis diabétique ». De l'avoir à l'être, il y a l'angoisse du devenir... au risque de se perdre.
- **L'erreur du soignant** serait de répondre à cette motivation négative par le couple infernal « banalisation-dramatisation ». Banalisation : « L'injection, ce n'est rien... avec le stylo cela ne prend que 2 s montre en main... Et, en plus, on ne sent rien ! », « Allez, tenez, on en fait une tout de suite ! » ou, même mieux, « Je m'en fais une avec vous ! » Dramatisation : « L'insuline ou les complications, il vous faut choisir ! »

Au contraire, **tout l'art du médecin consiste à aider le patient à utiliser sa motivation contre l'insuline** pour en faire une motivation pour l'amélioration du traitement : pour éviter l'insuline, un meilleur équilibre alimentaire ! Pour éviter l'insuline, une activité physique plus importante ! Pour éviter l'insuline, une prise plus régulière des comprimés ! Et pour mesurer le résultat de tous ces efforts, une autosurveillance glycémique régulière... Et si malgré les efforts consentis, le patient n'arrive pas à atteindre les objectifs glycémiques fixés en commun, il acceptera dans l'immense majorité des cas le recours à l'insuline. Mais cette acceptation se fera à son rythme, qui peut durer des mois, voire un ou deux ans... le temps du travail d'acceptation, authentique travail de deuil. Parfois, il est même nécessaire de débiter par un contrat temporaire : insulinothérapie pendant un ou deux mois avec réévaluation des résultats glycémiques à l'arrêt systématique du traitement. Finalement et paradoxalement,

les résultats sont souvent plus décevants chez les malades qui acceptent tout et avec lesquels, ce faisant, il n'y a rien à négocier...

Cette question de l'insulinothérapie du diabétique de type 2 est à notre avis au cœur de la problématique de la relation entre médecins généralistes et médecins spécialistes et entre médecins et paramédicaux.

La prescription d'une injection d'insuline au coucher associée aux hypoglycémiantes oraux dans la journée justifie l'avis d'un spécialiste, si nécessaire, l'aide d'une infirmière, idéalement une consultation diététique pour éviter ou limiter autant que possible la prise de poids après l'initiation de l'insulinothérapie. Par contre, elle ne justifie pas une hospitalisation. C'est le plus souvent une affaire de ville ! Une partie qui se joue à trois : le patient, le médecin généraliste et le spécialiste, **le but du jeu étant d'arriver à construire une alliance thérapeutique tripartite**. Tel est un des enjeux majeurs des réseaux diabète, avant l'heure des complications graves et l'entrée en scène de l'hôpital.

- et, bien sûr, **les événements de vie** (décès d'un proche, naissance d'un petit enfant, départ à la retraite, etc.) amenant le malade à décider lui-même de changements comportementaux et à réclamer l'aide des soignants.

Il s'agit finalement de **partager le pouvoir avec le patient diabétique**. Pour ce faire, il faut proposer au patient des objectifs immédiats, notamment grâce à l'autosurveillance glycémique sans se contenter de l'objectif médical de l'HbA1c. Cet objectif doit être traduit pour le malade en objectif glycémique accessible immédiatement. Le sentiment de contrôler sa santé fait partie de la qualité de vie. Il est donc essentiel de discuter avec le malade des moyens thérapeutiques qu'il pourra mettre en œuvre lui-même en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. On peut par exemple proposer un contrôle de la glycémie à jeun et de la glycémie avant le dîner une à deux fois par semaine, en précisant les objectifs à atteindre, en spécifiant que si ces objectifs ne sont pas atteints, les contrôles doivent être plus fréquents, et en déterminant avec le patient les moyens à mettre en œuvre en termes de diététique, d'activité physique, de posologie d'hypoglycémiantes oraux, notamment de sulfamides hypoglycémiantes.

Finalement, améliorer l'observance du patient vis-à-vis de son traitement suppose d'améliorer l'observance du médecin vis-à-vis de son patient. Il s'agit en quelque sorte d'une révolution culturelle au cours de laquelle le médecin, centré sur le malade et non sur la maladie, doit devenir un spécialiste du changement comportemental, portant son intérêt plus sur les difficultés et les échecs que sur les succès.

La relation médecin-malade

On peut schématiquement reconnaître cinq types de relations médecin-malade :

- La relation verticale, autoritaire, infantilissante. Le médecin sait et ordonne, le malade doit obéir. C'est un modèle parent-enfant, quelle qu'en soit la variante : « papa qui gronde ou maman qui rassure ». Ce modèle est en fait assez adapté dans la maladie aiguë grave lorsque le malade est en situation

régressive. Certains malades y trouvent leur compte, y compris dans la maladie chronique, car en régressant sur le mode infantile, ils évitent de se prendre en charge eux-mêmes et renvoient au prescripteur la responsabilité des résultats. Le prescripteur, assez satisfait lorsque l'HbA1c est bonne, n'est pas toujours d'accord lorsque l'HbA1c est à plus de 9 ou 10 %. Certains patients témoignent de la faiblesse de leur volonté et réclament du médecin une ferme autorité. Plusieurs patients m'ont déclaré : « Le professeur P. était sévère et m'attrapait souvent, mais je lui suis reconnaissant(e), car c'était pour mon bien. »

- À l'opposé de ce modèle paternaliste, autoritaire, ancien, se développe un modèle scientifique moderne, où le malade est objectivé comme animal biologique ou, mieux, animal biologique doué de raison. On l'informe, on lui explique, mais on est indifférent à sa personnalité, à ses difficultés, à ses croyances. Cette contre-attitude est renforcée chez les jeunes médecins qui confondent les soins et la recherche clinique. En effet, au cours de la recherche clinique, on demande au patient d'être transformé en « cobaye » et c'est bien pourquoi il est indispensable d'avoir son accord préalable.
- Le développement de cette objectivation des patients, parallèlement aux modifications des rapports sociaux marqués par un individualisme exacerbé, a son revers : l'objectivation du médecin et, plus généralement, des soignants, par nombre de patients. Pour eux, le médecin n'est plus qu'un technicien ou un prescripteur, voire un commerçant suspect... En conséquence, nombre des patients ne viennent pas à leur rendez-vous mais exigent ensuite un rendez-vous dans les « meilleurs délais », oublient ou jettent leur ordonnance, qu'un de mes patients appelait sa « commande ». Ce rapport d'objectivation mutuelle débouche inévitablement sur la judiciarisation de la médecine selon le modèle américain.
- Dans le mouvement qui a suivi Mai 1968, s'est développé un courant post-moderne, relativiste, qui, au nom de l'égalité entre soignants et soignés, tend à remettre en cause le savoir et l'expertise des médecins, confrontés au savoir et à l'expertise des patients. Tout se vaut, car tout dépend du point de vue à partir duquel on se place. Ainsi, la rencontre entre un patient et un médecin n'est pas la rencontre entre un besoin et une compétence mais la rencontre entre deux compétences et deux discours. Le relativisme post-moderne, confondant soignant et soigné, a été conforté par l'ethnomédecine, prenant la défense de la culture médicale locale contre la volonté dominatrice des cultures apportées par la colonisation au nom de l'universalisme.
- L'alternative est évidemment le développement d'un partenariat adulte-adulte où le médecin, grâce à l'empathie, comprend ce que vit le patient et lui permet de l'exprimer et où le patient, grâce à une éducation thérapeutique, comprend sa maladie et participe aux décisions thérapeutiques et à leur mise en œuvre. Parler de prise en charge globale, c'est comprendre qu'en tout patient, il y a un animal biologique mais aussi un être de raison et un être d'émotions et de relations. Les étudiants en médecine, hélas, apprennent à prendre l'observation de l'animal biologique mais sont démunis pour comprendre l'être psychosocial, pourtant si essentiel dans la maladie chronique.

Pour en savoir plus

- Anderson RM. Patient empowerment and the traditional medical model. *Diabetes Care* 1995;18(3):412-5.
- Assal JP. Traitement des maladies de longue durée : de la phase aiguë au stade de la chronicité : une autre gestion de la maladie, un autre processus de prise en charge. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris). *Endocrinologie-Nutrition*, 1996. 10-365-A-10.
- Grimaldi A, et al. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Grimaldi A. Observance et diabète de type 2. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Lelord F, André C. *Comment gérer les personnalités difficiles*. Paris: Odile Jacob; 1996.
- Prochaska JO, et al. In search of how people change. Application to addictive behavior. *Am Psychol* 1992;47(9):1102-14.
- Rosenstock IM, et al. Social learning theory and the health belief model. *Health Educ Q* 1988;15(2):175-83.

Prise en charge des patients diabétiques : l'enseignement des grandes études contrôlées

- 1 point en moins d'hémoglobine A1c = 30 % de microangiopathie et d'artérite distale des membres inférieurs en moins, pour le diabétique de type 2 (UKPDS) comme pour le diabétique de type 1 (DCCT).
- 1 point en plus d'hémoglobine A1c = 10 à 15 % de morbidité cardiovasculaire en plus (UKPDS).

Face au **développement de la biotechnologie**, les grands essais randomisés visent à répondre aux questions des rapports bénéfice/risque-bénéfice/coût des nouveaux moyens d'exploration et de traitement. Parallèlement, ces essais permettent de réévaluer d'anciennes pratiques, car si la nouveauté n'est pas toujours un progrès, l'ancienneté n'est en effet pas toujours une qualité. En réalité, plus la médecine dispose de moyens pour explorer et pour traiter, plus le doute de principe et l'exigence de preuves se développent chez les professionnels comme chez les usagers et les financeurs.

L'*evidence-based medicine*, ou **médecine basée sur les preuves**, est à l'origine des recommandations et des conférences de consensus qui se multiplient, parfois à l'excès.

Cependant, **la médecine basée sur les preuves ne saurait être un nouveau modèle médical**, de même que l'exercice de la médecine ne saurait se limiter à l'application de recommandations. Contrairement à ce que pensent et écrivent certains économistes de santé, le médecin ne sera jamais un ingénieur, il restera un artisan. Il y a à cela plusieurs raisons :

- **Les grandes études**, même lorsque leur méthodologie est parfaitement rigoureuse, **n'excluent pas les biais d'interprétation**. Trop souvent, on fait dire à l'étude beaucoup plus que la réponse à la question posée. On extrapole abusivement en considérant comme prouvés tous les résultats collatéraux de l'étude. On considère comme validés les objectifs recherchés, même s'ils n'ont pas été atteints. On étend les conclusions à des populations qui ne correspondent pas aux critères d'inclusion...
- **Les études randomisées ne peuvent couvrir l'ensemble du champ de l'exercice médical** qui repose et reposera toujours en grande partie sur des règles professionnelles. Par exemple, il n'est en rien prouvé qu'il faut examiner le fond d'œil et les pieds des diabétiques tous les ans plutôt que tous les deux ans... À la vérité, l'essentiel des preuves concerne surtout les erreurs à ne pas commettre. De ce point de vue, on peut regretter que la réflexion qui

avait été à l'origine des références médicales opposables (« Il n'y a pas lieu de... ») n'ait pas été poursuivie.

- **Le médecin ne soigne pas des cohortes de patients mais un patient** qui peut être très éloigné de la médiane du groupe étudié. De plus, ce patient peut avoir d'autres pathologies associées, et surtout sa prise en charge ne saurait se limiter à l'aspect biomédical mais doit nécessairement comprendre une approche sociale et psychologique, tout particulièrement s'il est atteint de maladie chronique. Il suffit par exemple de comparer l'observance des patients lors d'une étude de recherche clinique et lors de la pratique quotidienne.
- **Enfin, l'éthique médicale**, reflétant les conceptions morales de la société en un moment et en un lieu donnés, **impose ses propres règles**. Ainsi, il n'y a jamais eu et on peut penser qu'il n'y aura jamais d'étude randomisée visant à comparer le traitement par greffe rein-pancréas au traitement par greffe rénale isolée chez les diabétiques insulinodépendants arrivés au stade de l'insuffisance rénale terminale. En effet, plusieurs études de suivi ont montré la supériorité de la greffe rein-pancréas, non seulement en termes de qualité de vie, mais également en termes de durée de survie, si bien qu'il n'apparaît pas éthique aujourd'hui de ne pas proposer une greffe rein-pancréas à un diabétique insulinodépendant arrivé au stade d'insuffisance rénale terminale en l'absence de contre-indication chirurgicale.

Cela dit, jusqu'à ces dernières années, l'innovation biotechnologique a été lente en diabétologie, si bien que les grands essais cliniques ont surtout porté sur la comparaison des stratégies thérapeutiques, que ce soit dans le diabète de type 1 ou dans le diabète de type 2 : quel objectif d'équilibre glycémique (HbA1c) pour quel risque ? Quel bénéfice de l'éducation thérapeutique et de l'autocontrôle glycémique ? Quel médicament choisir en première intention dans le traitement du diabète de type 2 ? Quel bénéfice du traitement antihypertenseur ? Quels objectifs lipidiques ?

Passons en revue quelques grandes études, en particulier le DCCT et l'UKPDS, en cherchant à distinguer les preuves, les biais d'interprétation, les conclusions pratiques et les questions éthiques.

L'étude du DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)

Publiée en 1993 dans le *New England Journal of Medicine*, cette étude portait sur plus de 1400 DID, répartis en deux groupes : 700 dans le groupe « traitement intensif » par multiples injections ou pompe (HbA1c \approx 7 %) et 700 dans le groupe « traitement conventionnel » (HbA1c = 9 %).

Elle a parfaitement **démontré le bénéfice de l'équilibre du diabète** sur les complications de microangiopathie au cours du diabète de type 1. La démonstration a été à ce point évidente que l'étude a été arrêtée prématurément après 6 ans – au lieu de 10 ans. Elle a permis de **quantifier le bénéfice** en précisant qu'un abaissement de 1 point d'HbA1c permet de diminuer le risque

d'apparition ou d'aggravation de la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) de 30 %.

En revanche, les résultats de cette étude ont donné lieu à deux biais d'interprétation :

- d'une part, sous prétexte que l'objectif initialement fixé était la normalisation de l'HbA1c, et bien qu'il n'ait pas été atteint, certains ont conclu que pour obtenir un bon équilibre du diabète (HbA1c en moyenne à 7,2 %), il fallait viser la normalisation de l'HbA1c (c'est-à-dire moins de 6 %) ;
- d'autre part, dans la mesure où l'abaissement de l'HbA1c a entraîné une augmentation inversement proportionnelle des hypoglycémies sévères, plusieurs auteurs ont cru qu'il était démontré que tout abaissement de l'HbA1c s'accompagnait inexorablement d'une augmentation des hypoglycémies. Pourtant, cette question n'était pas l'objet de l'étude et en réalité, durant son déroulement, on avait constaté une grande disparité en matière d'hypoglycémies sévères entre les différents centres et entre les patients. D'autres études non contrôlées, non randomisées, laissent entendre que l'augmentation des hypoglycémies sévères lors de l'abaissement de l'HbA1c n'est observée qu'à partir d'un seuil d'HbA1c donné, variable selon les patients mais se situant le plus souvent autour de 7,5 %. La démonstration reste à apporter.

Les conséquences du DCCT pour la pratique clinique ont été considérables, puisque cette étude a permis de définir le « gold standard » de l'optimisation de l'insulinothérapie au cours du traitement du diabète de type 1 (traitement par pompe ou par au moins 3 injections par jour, avec au moins 4 autocontrôles quotidiens, éducation intensive, suivi rapproché par diabétologues et paramédicaux).

La prévention de la microangiopathie suppose une HbA1c aussi basse que possible, avec un accord consensuel international pour estimer qu'un diabétique insulino dépendant ayant une HbA1c inférieure à 7,5 % doit être considéré comme bien équilibré.

Enfin, cette étude a posé un double problème éthique :

- d'une part, comment pouvait-on accepter de laisser délibérément les patients diabétiques du groupe contrôle mal équilibrés ? Si cela ne choquait pas à l'époque les diabétologues américains, cela était déjà considéré comme inacceptable par de nombreux diabétologues européens ;
- d'autre part, comment pouvait-on proposer à des patients diabétiques insulino dépendants de rechercher la normalisation de l'HbA1c pendant 10 ans ? Pour beaucoup de diabétologues (et de diabétiques), il était évident qu'une telle pratique ne pouvait qu'entraîner des hypoglycémies sévères répétées. Ce fut d'ailleurs le cas, au point que les promoteurs du DCCT durent modifier les critères d'inclusion en excluant les patients ayant des antécédents d'hypoglycémies sévères répétées.

En conclusion, cette analyse montre bien **le hiatus inévitable qui existe entre la recherche clinique, aussi rigoureuse soit-elle, et la pratique clinique**. Ceux qui crurent naïvement qu'il suffisait d'appliquer à tous les patients sans discernement la méthodologie du DCCT, en oubliant que pour participer à une étude, il faut d'abord être volontaire, en firent l'amer constat.

L'étude EDIC

Les patients de l'étude DCCT ont été suivis plus de 10 ans après l'étude. L'HbA1c des deux groupes s'est rapprochée. Elle est passée de 7,2 à 7,8 % dans le groupe « traitement intensif » et de 9 à 7,9 % dans le groupe « contrôle ». Pourtant, la différence de microangiopathie, loin de diminuer, n'a fait que s'accroître, témoignant pour ce niveau de contrôle d'HbA1c, d'une mémoire persistante de l'hyperglycémie. Surtout, la différence en termes de macroangiopathie et de morbidité cardiovasculaire est devenue très significativement différente, soit 42 % en moins d'infarctus dans le groupe « traitement intensif ». Bien sûr, ces résultats n'ont pas la même valeur que ceux obtenus pendant l'étude. Ils laissent cependant entendre que le contrôle glycémique a une action très favorable sur le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1 en prévention primaire, devenant hautement significatif après un suivi de plus de 10 ans.

L'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Study*)

L'interprétation des résultats de l'étude UKPDS doit être encore plus prudente (voir encadré 14.1). Cette étude, portant sur plus de 4500 diabétiques de type 2 suivis pendant 10 ans, répartis en 4 groupes (régime, sulfamides, biguanides, insuline), a apporté la preuve qu'en matière de prévention de la microangiopathie, le bénéfice de l'équilibre glycémique était comparable dans le diabète de type 2 et dans le diabète de type 1.

Elle a également montré que le bénéfice était plus faible en ce qui concerne la macroangiopathie et en particulier la prévention primaire de l'insuffisance coronaire (–16 % d'infarctus du myocarde dans les groupes traités par sulfamides ou insuline versus le groupe contrôle traité par régime seul), confirmant en cela les études prospectives de cohortes, qui avaient montré qu'à 1 point d'HbA1c en plus, correspondait une augmentation de 10 à 15 % de la morbidité cardiovasculaire sur 10 ans. Le suivi des patients cinq ans après la fin de l'étude (post-UKPDS) a montré, comme dans le DCCT, un bénéfice significatif en matière de morbidité cardiovasculaire dans le groupe « traitement dit intensif », montrant encore une fois un bénéfice du traitement de l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2 en prévention primaire, après une durée de plus de 10 ans.

Encadré 14.1

Épidémiologie des complications du diabète lors de l'UKPDS

Dans les 10 premières années suivant le diagnostic de diabète de type 2, ce sont les complications de macroangiopathie qui ont prédominé : 22 % des patients ont eu au moins une complication de macroangiopathie (infarctus du myocarde, angor ou accident vasculaire cérébral) contre 12 % seulement une complication de microangiopathie.

L'incidence de la mortalité, toutes causes confondues, était de l'ordre de 15 % patient-années, soit 57 % de décès cardiovasculaires, 24 % de décès en rapport avec le cancer et seulement 0,2 % en rapport avec une insuffisance rénale.

L'UKPDS a encore montré que la metformine chez les sujets obèses avait un bénéfice cardiovasculaire important (-39% d'infarctus du myocarde), indépendamment de son efficacité hypoglycémisante. Enfin, elle a montré que les sulfamides hypoglycémisants comme l'insuline n'augmentaient pas le risque cardiovasculaire, du moins en prévention primaire.

Biais d'interprétation

Cela dit, cette étude a donné lieu à de **nombreux biais d'interprétation**. L'UKPDS n'a en rien défini la stratégie d'optimisation thérapeutique du diabète de type 2, ce qui n'était d'ailleurs pas son objet. Il s'agissait initialement d'une étude de comparaison de monothérapies. Or, la monothérapie, dans l'immense majorité des cas, n'a pu être poursuivie tout au long de l'étude, compte tenu de l'évolution spontanée de la maladie, marquée par une défaillance insulinosécrétoire responsable d'une augmentation d'environ 0,2 point d'HbA1c par an, et ce dans tous les groupes thérapeutiques. Si bien qu'à la fin de l'étude, moins de 25 % du groupe sulfamides en monothérapie, moins de 13 % du groupe metformine en monothérapie et moins de 10 % du groupe régime seul obtenaient une HbA1c inférieure à 7 %. De fait, à la fin de l'étude, les groupes avaient une fâcheuse tendance à se ressembler, si bien que la différence d'HbA1c entre le groupe contrôle dit « conventionnel » et les groupes interventionnels dits « intensifs » était inférieure à 0,6 % !

Problèmes éthiques

Cette étude pose également des problèmes éthiques. En effet, de 1977 à 1990, était considérée comme un échec de la monothérapie pour le groupe régime seul comme pour les groupes interventionnels une glycémie à jeun supérieure ou égale à 15 mmol/l (soit 2,70 g/l !). Qui considérerait aujourd'hui comme éthique de laisser des patients diabétiques de type 2, sous régime seul ou en monothérapie, avec des glycémies à jeun supérieures à 2 g/l ?... C'est d'ailleurs pourquoi les auteurs durent modifier leur protocole en 1991 en permettant des associations thérapeutiques plus précoces.

En conclusion, l'UKPDS a confirmé le bénéfice du traitement hypoglycémiant et a montré l'intérêt particulier de la metformine mais n'a pas permis de définir la stratégie thérapeutique optimale dans le diabète de type 2 face à la défaillance insulinosécrétoire progressive qui caractérise la maladie.

Les études ACCORD, ADVANCE et VADT

Lors du congrès de l'Association américaine du diabète de 2008, trois études ont été rapportées concernant les effets du traitement de l'hyperglycémie sur le risque de survenue d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et de décès d'origine cardiovasculaire. Ces études étaient attendues avec un extrême intérêt, car quelques mois auparavant, l'une d'entre elles, l'étude ACCORD, portant sur 10 251 patients diabétiques de type 2, avait dû être arrêtée prématurément au bout de 3 ans et demi, car les patients du groupe « traitement intensif de la glycémie » avaient certes bénéficié d'une diminution

significative des infarctus du myocarde non mortels de 24 % mais avaient présenté une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire de 35 % avec une augmentation significative de mortalité toutes causes confondues de 22 %, soit 257 décès versus 207. Cette surmortalité importante, lorsqu'elle est exprimée en risque relatif, apparaît moins dramatique que lorsqu'elle est exprimée en valeur absolue, puisque la mortalité est de 1,41 % par an dans le groupe « traitement intensif » contre 1,14 % par an dans le groupe « contrôle ». Il s'agissait dans les deux groupes de patients de 62 ans, en surpoids (93 kg), ayant 10 ans de diabète et une HbA1c à 8,3 % au début de l'étude. Les malades étaient majoritairement à haut risque cardiovasculaire, 35 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, 86 % prenaient un traitement anti-hypertenseur, 62 % avaient un traitement hypolipémiant. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes, en dehors du traitement hypoglycémiant. Lorsqu'on compare le traitement intensif au traitement standard, il n'y avait pas de différence majeure en matière de prescription de metformine et d'insulinosécréteurs. En revanche, les glitazones étaient prescrites dans 92 % des cas des patients sous « traitement intensif » contre 58 % des patients du groupe « traitement standard ». Les incrétines étaient prescrites chez 18 % des patients du groupe « intensif » contre 5 % des patients du groupe « standard », 77 % des patients du groupe « intensif » recevaient de l'insuline contre 55 % des patients du groupe « standard », 60 % des patients du groupe « intensif » faisaient 3 à 5 injections par jour contre 34 % du groupe « standard ». Résultat : l'HbA1c du traitement « intensif » s'est abaissée en quelques mois de 8,3 à 6,5 % pour atteindre en fin d'étude 6,4 %, tandis que dans le groupe « contrôle », l'HbA1c a baissé progressivement pour se maintenir ensuite autour de 7,5 %.

Les deux autres études – ADVANCE, ayant porté sur 11 140 patients diabétiques de type 2, et l'étude des VETERANS, ayant porté sur 1791 patients à haut risque cardiovasculaire – n'ont pas confirmé ce résultat.

Dans l'étude ADVANCE, l'HbA1c du groupe « traitement intensif » a atteint l'objectif de 6,5 % versus 7,5 % dans le groupe « contrôle ». Dans l'étude des VETERANS (VADT), le groupe « intensif » a atteint 6,9 % versus 8,4 % dans le groupe « contrôle ». Aucune de ces deux études n'a montré de surmortalité dans le groupe « traitement intensif ».

Pourquoi a-t-on observé une augmentation de la mortalité dans l'étude ACCORD ? Le point essentiel est que l'étude ACCORD était la seule à avoir pour objectif une HbA1c inférieure à 6 %, ce qui n'est proposé à ce jour par aucune recommandation nationale ou internationale. L'objectif était même plus strict, puisqu'il était précisé que si la glycémie à jeun atteignait ou dépassait 1 g/l, ou si la glycémie 2 h après le début du repas atteignait ou dépassait 1,40 g/l, il fallait intensifier le traitement même si l'HbA1c était inférieure à 6 %. Comme on pouvait s'y attendre, il y eut trois fois plus d'hypoglycémies dans le groupe « traitement intensif » que dans le groupe « contrôle ». Au bout de 3 ans et demi, 10,5 % des patients du groupe « traitement intensif » avaient fait une hypoglycémie sévère nécessitant une assistance médicale, contre 3,5 % des patients du groupe « contrôle ». Or, si l'hypoglycémie, même sévère, est en général bénigne chez les diabétiques n'ayant pas de risque coronarien, il n'en va pas de même chez les patients à haut risque cardiovasculaire. On a de fait enregistré

une mortalité multipliée par 2 chez les patients ayant fait une hypoglycémie sévère dans le groupe intensif et par 4 dans le groupe « standard ». Cependant, le surrisque de mortalité dans le groupe intensif dans cette étude vient des patients n'ayant pas fait d'hypoglycémie. On a d'abord pensé à l'implication d'un ou de plusieurs médicaments : le recours aux insulinosécréteurs à l'insuline et aux sulfamides, associés aux glitazones, ainsi que la répétition des hypoglycémies ont entraîné une prise de poids importante chez nombre de patients dont l'IMC moyen à l'entrée dans l'étude était de 32. Vingt-huit pour-cent des patients du groupe « traitement intensif » avaient pris plus de 10 kg en 3 ans et demi, contre 14 % du groupe « contrôle ». Là encore, on ne connaît pas le nombre de patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil. Quoi qu'il en soit, une analyse comparative des différents médicaments n'a pas permis d'incriminer la responsabilité d'une classe médicamenteuse particulière dans la survenue de la mortalité en dehors des hypoglycémies. En particulier, les glitazones ne semblent pas pouvoir être mises en cause.

Une étude qui a cherché à caractériser les patients victimes de la surmortalité dans le groupe « intensif » a finalement identifié des patients très déséquilibrés à l'entrée dans l'étude ($HbA1c > 9\%$) et ayant résisté à l'intensification du traitement. Leur décès n'a pas été précédé de multiples hypoglycémies. Il semble donc que la multiplication des traitements hypoglycémiant chez des patients qui y sont très résistants ait conduit à un trouble de rythme et/ou une hypoglycémie sévère isolée qui a été fatale. Les sociétés savantes américaine et européenne proposent donc dans leur recommandation de fixer un objectif glycémique moins strict ($HbA1c \leq 8\%$) chez les patients coronariens, avec une $HbA1c$ élevée et baissant de moins de 0,5 % en trois mois après intensification des traitements.

Le principal résultat de l'étude ADVANCE est la réponse qu'elle a apportée à l'étude ACCORD, en montrant une absence de surmortalité chez les patients du groupe « traitement intensif » qui avaient obtenu une $HbA1c$ à 6,5 %. Par contre, elle n'a pas montré de bénéfice sur les événements cardiovasculaires du traitement intensif, qui permettait d'obtenir une $HbA1c$ à 6,5 %, mais essentiellement un gain significatif de 21 % en termes d'apparition ou d'aggravation de la néphropathie.

L'étude des VETERANS (VADT) n'a pas non plus trouvé de différences des événements cardiovasculaires entre le groupe « intensif » qui a atteint 6,9 % versus 8,4 % dans le groupe « contrôle ».

En conclusion, à ce jour, il n'est pas démontré formellement qu'améliorer l'équilibre glycémique diminue la morbidité cardiovasculaire, même si les données épidémiologiques permettent de conclure qu'1 point d' $HbA1c$ en plus correspond à une augmentation de 10 à 15 % de morbidité cardiovasculaire. Par contre, l'analyse en sous-groupes a montré dans l'étude ACCORD que les patients qui tiraient un bénéfice cardiovasculaire du traitement intensif de la glycémie étaient ceux qui à l'entrée de l'étude étaient en prévention primaire, avec un diabète moins ancien et une $HbA1c$ meilleure. On retrouve là les résultats observés lors du suivi des patients du DCCT et de l'UKPDS. Ces résultats posent le problème du rôle exact de l'hyperglycémie dans la pathogénie de l'athérosclérose. On peut penser que l'hyperglycémie intervient essentiellement

en favorisant la glyco-oxydation de la matrice extracellulaire, c'est-à-dire, en quelque sorte, le vieillissement de la paroi artérielle à l'origine de la médiacalcosé. Ceci pourrait expliquer qu'un bénéfice du traitement intensif de la glycémie ne soit observé qu'après de nombreuses années et qu'à l'inverse, lorsqu'il existe des lésions calcifiées, on ne peut plus espérer de bénéfice d'un traitement intensif de la glycémie. De nouvelles études sont donc nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Hypertension artérielle et diabète

En revanche, au moins huit études (UKPDS, HOT, SYST-EUR, FACET, ABCD, MIDAS, ASCOT-BPLA et ADVANCE) ont **démontré de façon convergente le bénéfice important du traitement antihypertenseur vis-à-vis du risque de micro- et de macroangiopathie diabétiques.**

En la matière, *l'evidence-based medicine* a suivi les méandres des études d'intervention en n'oubliant pas que ces études n'existent que parce qu'elles sont en général financées par l'industrie.

La première étude, UKPDS, a montré que le contrôle de la pression artérielle (pression artérielle à 140/82 mmHg versus 161/94 mmHg) entraînait une réduction significative de 30 % de la mortalité due au diabète, de 44 % des accidents vasculaires cérébraux, de 56 % de l'insuffisance cardiaque, mais aussi de 37 % des complications microvasculaires et de 47 % de la détérioration de la vision. Notons qu'en 1987, les auteurs de l'UKPDS n'avaient pas trouvé inacceptable de se contenter d'une pression artérielle inférieure à 180/105 mmHg pour le groupe de patients diabétiques témoins. On n'a observé ni seuil tensionnel ni courbe en J.

L'étude HOT, ayant porté sur 18 590 patients âgés de 50 à 80 ans, dont 1601 diabétiques, a montré que l'abaissement de la pression artérielle diastolique de 90 à 80 mmHg réduisait de moitié le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs et au tiers la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques, alors que la réduction n'était pas significative chez les non-diabétiques.

De même, l'étude SYST-EUR avec la nitrendipine a montré une réduction de moitié des accidents vasculaires cérébraux et des événements cardiovasculaires chez les diabétiques et pas chez les non-diabétiques. *Le message est donc simple : il est essentiel d'abaisser de façon importante la pression artérielle chez les diabétiques, le gain étant deux fois plus important que chez les non-diabétiques.*

ASCOT-BPLA et ADVANCE ont montré un bénéfice significatif en termes d'événements cardiovasculaires et/ou de mortalité cardiovasculaire, une différence significative de 2,7 mmHg de systolique et 1,9 mmHg de diastolique pour l'étude ASCOT-BPLA et de 5,6 mmHg de pression systolique et 2,2 mmHg de pression diastolique pour l'étude ADVANCE. L'étude ACCORD a montré que de viser moins de 120/80 ne diminuait pas les événements cardiovasculaires en dehors des AVC mais avec un rapport bénéfice sur risque non concluant. À partir de l'ensemble de ces études, les recommandations définissent comme seuil d'intervention et comme objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg.

HOT pour la félodipine, SYST-EUR pour la nitrendipine, puis VALUE et ASCOT-BPLA pour l'amlodipine ont fait justice des études précédentes (FACET, ABCD, MIDAS), qui avaient jeté la suspicion sur une possible augmentation du risque cardiovasculaire par les dihydropyridines.

L'étude HOPE, en montrant une réduction de 25 % de la morbidité cardiovasculaire grâce à 10 mg de ramipril ajoutés au traitement classique des facteurs de risque cardiovasculaire, a donné une place particulière aux IEC.

L'importance du blocage du système rénine-angiotensine a été confortée par l'étude LIFE avec le losartan. Contrairement à l'étude UKPDS qui n'avait pas montré de différence entre le captopril et l'aténolol, l'étude LIFE a montré, pour une pression artérielle identique, une supériorité en termes de morbidité cardiovasculaire du losartan sur l'aténolol. De ces deux études, est sorti le concept de la nécessité du blocage du système rénine-angiotensine en utilisant des doses fortes d'IEC ou de sartan (10 mg de ramipril ou 100 mg de losartan, qui depuis ont été commercialisés respectivement par les laboratoires Sanofi-Aventis et MSD). Il importe toutefois de remarquer que dans l'étude LIFE, 70 % des patients recevaient en association un diurétique thiazidique. Il a fallu attendre 2002 et l'étude ALLHAT pour que soit démontré ou plutôt redémontré le rôle majeur des diurétiques thiazidiques dans le traitement de l'hypertension artérielle. Les diurétiques doivent même être un traitement de première intention chez le sujet de race noire.

Dans l'étude ALLHAT en monothérapie, les diurétiques étaient plus efficaces que l'IEC (le Lisinopril®). En effet, physiologiquement, le système rénine-angiotensine joue un rôle mineur dans la régulation de la pression artérielle. Ce n'est qu'en cas de déplétion sodée que le système rénine-angiotensine joue un rôle important et que son inhibition est responsable d'une baisse significative de la pression artérielle. Il est donc logique d'associer presque systématiquement les IEC ou les sartans à un régime sans sel ou, mieux, à un traitement diurétique thiazidique. En même temps, l'étude ALLHAT montrait que les diurétiques thiazidiques n'étaient pas contre-indiqués chez les diabétiques. Par contre, l'étude ALLHAT a montré le rôle délétère des alpha-bloquants, majorant le risque d'insuffisance cardiaque. Non seulement les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais l'étude VALUE (2004) a montré l'intérêt d'augmenter si nécessaire la posologie de 12,5 à 25 mg par jour, ce qui a permis d'obtenir une pression artérielle inférieure à 140/92 mmHg chez plus de 50 % des patients de cette étude.

Y a-t-il un bénéfice des sartans par rapport aux IEC ? Deux méta-analyses et l'étude ON TARGET n'ont pas montré de différence de bénéfice cardiovasculaire ou rénal des sartans vis-à-vis des IEC. Il est donc logique et conforme aux règles de bonnes pratiques de prescrire d'abord un IEC, moins cher, et de réserver la prescription d'un sartan, plus cher, qu'en cas d'intolérance aux IEC (toux ou allergie). Selon le médecin-conseil national de la Sécurité sociale, le professeur Hubert Allemand, le remplacement systématique des sartans par des IEC permettrait d'économiser 850 millions d'euros à la Sécurité sociale.

Enfin, l'étude VALUE comme les études HOPE, CAPP, LIFE ont montré que les médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC, sartans)

diminuaient d'environ 25 % l'apparition de nouveaux diabètes par rapport aux diurétiques thiazidiques et aux bêta-bloquants et même aux dihydropyridines.

Toutefois, l'étude DREAM, chez des patients intolérants aux hydrates de carbone, non hypertendus, n'a pas montré de bénéfice du ramipril à 15 mg dans la prévention du diabète, bien que le ramipril ait entraîné une amélioration des glycémies après charge en glucose.

En conclusion, l'*evidence-based medicine* permet de proposer les recommandations suivantes :

- L'objectif chez un patient diabétique est une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg.
- Les inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC ou sartans en cas d'intolérance aux IEC) sont indiqués chez le prédiabétique présentant un syndrome métabolique, chez le diabétique ayant une microalbuminurie ou une albuminurie, chez l'insuffisant cardiaque. Ils doivent être prescrits à doses fortes sous surveillance de la créatininémie et de la kaliémie.
- On a intérêt à les associer à un diurétique thiazidique en commençant par 1 comprimé à 12,5 mg, puis en augmentant à 25 mg par jour. Les diurétiques thiazidiques doivent être choisis préférentiellement aux diurétiques de l'anse (furosémide), à réserver en cas d'insuffisance rénale (il n'est plus déconseillé d'associer, lors de l'insuffisance rénale, thiazidiques et furosémide).
- Il faut souvent, chez le diabétique, recourir à une trithérapie. Il est alors logique d'associer une dihydropyridine en respectant la règle des synergies. On distingue en effet deux « paniers » d'antihypertenseurs :
 - dans le premier panier, il faut ranger les bêta-bloquants, les IEC et les sartans ;
 - dans le deuxième panier, il faut ranger les diurétiques et les dihydropyridines. La règle de la trithérapie proposée par le professeur Xavier Girerd est d'associer un médicament du panier 1 et deux du panier 2.
- Les bêta-bloquants ne sont pas contre-indiqués chez les diabétiques. Ils restent notamment indiqués en première ligne en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde.

Facteurs de risque lipidique

Enfin, en ce qui concerne les facteurs de risque lipidique, force a été de se contenter de l'analyse des sous-groupes de patients diabétiques inclus dans les études 4S, WOSCOPS, LIPID et VA-HIT. On dispose maintenant de l'analyse des groupes de diabétiques importants inclus dans les études HPS et TNT et d'une étude réalisée spécifiquement chez des patients diabétiques (CARDS) avec l'atorvastatine. Ces études apportent des résultats convergents :

- Les diabétiques bénéficient autant que les non-diabétiques du traitement hypolipémiant.
- Les statines sont efficaces pour diminuer le risque cardiovasculaire au cours du syndrome métabolique et plus généralement réduisent le risque cardiovasculaire, indépendamment du taux de LDL-cholestérol (si celui-ci est supérieur à 0,70 g/l). Dans la mesure où le risque cardiovasculaire des diabétiques est élevé, les seuils de prescription d'une statine ont été abaissés à un

LDL supérieur ou égal à 1,60 g/l en l'absence d'autre facteur de risque, un LDL supérieur ou égal à 1,30 g/l en présence d'un facteur de risque, un LDL supérieur ou égal à 1 g/l en présence de deux facteurs de risque ou plus. En cas d'antécédent cardiovasculaire, l'objectif est de ramener le LDL-cholestérol autour de 0,70 g/l.

- La place des fibrates a été précisée dans l'étude ACCORD : tous les patients se voyaient prescrire une statine, mais il y a eu une randomisation avec du fénofibrate en plus de la statine, en comparaison à un placebo. Il n'y a pas eu de différence significative à 5 ans sur les événements cardiovasculaires. Seul un sous-groupe avec un HDL bas (inférieur à 0,34 g/l) et des triglycérides supérieurs à 2 g/l tire bénéfice de cette association. À noter : l'absence d'augmentation du risque de rhabdomyolyse noté dans l'étude avec cette association.

Reste que toutes ces études ont montré que les diabétiques traités gardaient un risque résiduel important, se situant au niveau des non-diabétiques non traités, y compris avec des doses fortes de statine telles que 40 mg de simvastatine dans HPS, 80 mg d'atorvastatine dans TNT. Ce risque résiduel pose donc la question suivante : faut-il avoir un objectif encore plus bas de LDL-cholestérol pour les diabétiques ? Faut-il au contraire chercher à améliorer l'anomalie qualitative des lipoprotéines des diabétiques (augmentation des LDL petites et denses, augmentation des grosses VLDL, diminution des HDL 2 et 3) ?

Traitement intensif de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire : étude STENO 2

L'étude STENO 2 est une étude emblématique de la diabétologie. Il s'agit d'une étude monocentrique, portant sur 162 diabétiques de type 2 microalbuminuriques, âgés de 55 ans, randomisée en deux groupes de 80 patients suivis pendant une durée de 8 ans. Un groupe recevait un traitement intensif de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire, alors que l'autre groupe recevait le traitement standard suivant les recommandations. La différence entre les groupes a été maintenue tout au long de l'étude, avec par exemple une diminution de la consommation de graisses saturées de 10 % dans le groupe « intensif » versus 4 % dans le groupe « contrôle », une prescription de statine chez 57 des 80 patients du groupe « intensif » contre 14 des 80 patients du groupe « contrôle », une prescription d'IEC chez 58 patients du groupe « intensif » contre 35 du groupe « contrôle », des ARA 2 chez 53 patients du groupe « intensif » contre 32 patients du groupe « contrôle », l'association des deux, IEC et ARA 2, chez 19 patients contre 0 patient, un inhibiteur calcique chez 24 patients du groupe « intensif » contre 12 patients du groupe « contrôle », l'aspirine chez 58 patients du groupe « intensif » contre 35 patients du groupe « contrôle ».

Résultat : les événements cardiovasculaires ont été réduits de 53 %, soit 33 versus 85. La différence était significative, qu'il s'agisse des infarctus, des revascularisations coronaires, des AVC, des amputations, des revascularisations des artères des membres inférieurs.

La limite de cette étude concernait le contrôle glycémique. L'HbA1c était à 8,5 % au début de l'étude. Elle s'est abaissée de 0,5 point dans le groupe

« traitement intensif » et a augmenté de 0,2 point dans le groupe « traitement conventionnel ».

L'étude STENO 2 a donc montré l'importance du bénéfice cardiovasculaire de la trithérapie IEC, statine, aspirine chez les diabétiques de type 2. Les patients ont été suivis plus de 5 ans après la fin de l'étude, lors d'une étude observationnelle. Cette prolongation a permis de mettre en évidence une différence de mortalité très significative, avec une réduction de 46 % chez les patients du groupe « traitement intensif » par rapport aux patients du groupe « contrôle », soit 24 décès versus 40. Pourtant, la différence d'HbA1c, significative à la fin de l'étude, ne l'était plus à la fin du suivi, puisqu'elle était de 7,7 % dans le groupe « traitement intensif » contre 8 % dans le groupe conventionnel.

Pour en savoir plus

Études randomisées sur le diabète

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). N Engl J Med 1993;329:977-86.
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Lancet 1998;352:837-53, 854-65.
ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). N Engl J Med 2008;358:2545-59.
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : preterax and diamicon Modified Release Controlled Evaluation). N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Études randomisées sur l'hypertension artérielle

HOPE. N Engl J Med 2000;342:145-53.
HOT. Lancet 1998;351:1755-62.
Lièvre M, et al. Meta-analysis : efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients. Diabetes Care 2000;23(Suppl 2):B65-71.
LIFE. Lancet 2002;359:1004-10.
Micro-HOPE. Lancet 2000;355:253-9.
SYST-EUR. N Engl J Med 1999;340:677-84.
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Br Med J 1998;317:703-20.
ALLHAT. JAMA 2002;288:2981-97.
VALUE. Lancet 2004;363:2022-31.
ASCOT-BPLA/ADVANCE. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
ASCOT-BPLA/ADVANCE. Ann Intern Med 2008;148:16-29.
ASCOT-BPLA/ADVANCE. Ann Intern Med 2008;148:30-48.
ASCOT-BPLA/ADVANCE. Lancet 2007;370:829-40.
ASCOT-BPLA/ADVANCE. Lancet 2005;366:895-906.
ACCORD. N Engl J Med 2010;362:1575-85.

Études randomisées sur les lipides

4 S. Lancet 1994;344:1383-9.
4 S. Diabetes Care 1997;20:614-20.
AFCAPS/TEXAPS. JAMA 1998;281:351-74.
CARDS. Lancet 2004;364:685-96.
HPS. Lancet 2002;360:7-22.
LIPIDS. N Engl J Med 1998;339:1349-57.
TNR. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
VA-HIT. N Engl J Med 1999;341:410-8.
WOSCOPS. Circulation 1998;97:1440-5.
ACCORD. N Engl J Med 2010;362:1563-74.

Études randomisées portant sur le traitement de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire

STENO 2. N Engl J Med 2008;358:580-91.
STENO 2. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Le diabète insulinodépendant ou diabète de type 1

- Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules B du pancréas.
- On sait aujourd'hui reconnaître l'insulite prédiabétique mais on ne sait pas encore la traiter. Lorsque plus de 80 % des cellules B sont détruites, force est de recourir à une insulinothérapie visant à remplacer l'insulinosécrétion physiologique.
- Le schéma d'insulinothérapie aujourd'hui proposé cherche en effet à mimer le profil nycthéral de l'insulinémie avec une insulinothérapie de base réalisée par des injections d'insuline lente et des pics d'insulinémie prandiale assurés par des injections d'insuline analogue rapide avant chaque repas.
- L'insulinothérapie optimisée comporte donc au moins trois injections par jour et au moins quatre autocontrôles par jour. Elle permet d'obtenir une HbA1c inférieure à 7,5 % (normale comprise entre 4 et 6 %), nécessaire pour éviter les complications de microangiopathie sévère.

Épidémiologie

Le diabète insulinodépendant représente environ 5 % de l'ensemble de la population diabétique, soit en France 150 000 personnes. Il survient à tout âge, mais surtout avant 20 ans avec un pic de fréquence vers 12 ans. L'incidence avant l'âge de 15 ans en France est de 7 pour 100 000. Il existe un important gradient nord-sud avec une incidence de 42 pour 100 000 en Finlande. Ce gradient nord-sud s'expliquerait par des raisons génétiques imparfaitement connues (absence d'acide aspartique en position 57 de la chaîne bêta HLA DQ) et des facteurs d'environnement presque totalement inconnus, bien que les virus fassent figure de suspects numéro un. Enfin, il semble exister une augmentation de l'incidence dans le monde d'environ 3 % par an sans qu'on en connaisse la raison. Cette augmentation de l'incidence correspond en fait à une « accélération » de la survenue de la maladie plus qu'à une authentique augmentation de la prévalence. Les raisons de cette accélération restent inconnues et ont suscité deux hypothèses :

- L'augmentation de l'obésité chez l'enfant serait responsable d'une insulino-résistance induisant un hyperinsulinisme favorisant l'agression auto-immune des cellules B.
- L'augmentation de l'hygiène du nouveau-né et de l'enfant diminuerait sa capacité de défenses immunitaires non spécifiques et expliquerait l'augmentation de l'incidence de survenue de maladies auto-immunes et allergiques chez

l'enfant. Cette hypothèse est renforcée par la constatation d'une augmentation de la prévalence du diabète de type 1 chez la souris NOD élevée en milieu stérile comparativement à la souris NOD élevée en milieu « sale ».

Physiopathologie

Le diabète de type 1 est dû dans l'immense majorité des cas à une destruction auto-immune des cellules B du pancréas. Le processus auto-immun débute plusieurs années (5 à 10 ans, voire plus) avant le début du diabète. L'élévation de la glycémie suppose une destruction de 80 à 90 % des cellules B.

La destruction des cellules B est essentiellement due à une infiltration des îlots par les lymphocytes T cytotoxiques CD8, mais on ne connaît pas encore l'antigène cible initiateur, bien que l'enzyme GAD (*glutamic acid decarboxylase*) semble être à ce jour le meilleur candidat, les anticorps anti-GAD étant les premiers dépistés. De plus, la suppression par transgénèse de l'expression de la protéine GAD au niveau des cellules bêta des souris diabétiques NOD permet de prévenir le diabète, et les îlots comportant des cellules bêta n'exprimant pas les GAD, transplantés chez les souris NOD, ne subissent pas l'attaque auto-immune contrairement aux îlots contenant les cellules bêta normales.

Les marqueurs de l'insulite pancréatique sont en effet essentiellement des anticorps bien qu'ils n'aient pas de rôle pathogène propre. Ainsi, les anticorps anti-îlots d'une femme ayant un diabète gestationnel auto-immun passent la barrière placentaire mais n'ont pas de conséquence pathogénique pour le fœtus (contrairement, par exemple, aux anticorps antirécepteurs de la TSH d'une maladie de Basedow).

Les anticorps, marqueurs de l'insulite pancréatique, sont essentiellement au nombre de quatre :

- **les anticorps anti-îlots** (*islet cell antibody*, ICA), présents chez 50 à 80 % des patients au début du diabète ;
- **les anticorps anti-GAD**, présents chez 80 % des patients ayant un diabète de type 1 ;
- **les auto-anticorps anti-insuline**, retrouvés surtout chez l'enfant ;
- **les anticorps anti-IA₂** dirigés contre une tyrosine phosphatase membranaire, présents chez 50 à 75 % des patients ayant un diabète de type 1.

Le dosage des anticorps anti-GAD, anti-IA₂ et anti-insuline fait appel à des techniques radio-immunologiques et a suppléé le dosage des anticorps anti-îlots par immunofluorescence sur coupes de pancréas humain. Le risque de survenue d'un diabète augmente avec le taux et le nombre des anticorps présentés par le patient (voir [tableau 15.1](#)).

Cette insulite prédiabétique survient sur un terrain génétique prédisposé, mais il s'agit d'une susceptibilité faible puisque, lorsque la mère est diabétique insulinodépendante, le risque pour les enfants est de 2 à 3 %. Lorsque le père est diabétique insulinodépendant, le risque est de 4 à 5 %. Lorsqu'il s'agit des frères et sœurs d'un diabétique insulinodépendant, le risque est de 5 % et, lorsqu'il s'agit de jumeaux homozygotes, la concordance n'est que de 30 à 40 %. Finalement, on ne retrouve une hérédité familiale de diabète insulinodépendant chez un nouveau diabétique qu'une fois sur dix.

Tableau 15.1**Risque de survenue d'un diabète insulino-dépendant**

Population générale	0,2 %
Personnes DR3 DR4 (1 % de la population générale)	7 %
Enfant de mère DID	2-3 %
Enfant de père DID	4-5 %
Frère ou sœur d'un DID	5 %
Frère ou sœur d'un DID, HLA différent	< 1 %
Frère ou sœur d'un DID, HLA identique	15 %
Frère ou sœur d'un DID, HLA semi-identique	7 %
Jumeau homozygote d'un DID	30-40 %

Une susceptibilité plurigénique

Il s'agit en réalité d'une susceptibilité plurigénique avec au moins une dizaine de gènes en cause :

- Le premier, et le principal, se situe sur le **chromosome 6** au niveau des gènes du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique et exceptionnelle dans la population non diabétique. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec le diabétique ; il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents.
- La caractérisation moléculaire des gènes des molécules de classe II a permis d'identifier un **grand nombre d'allèles nouveaux**. Les anciennes spécificités DR et DQ définies sérologiquement ont été divisées en sous-types dont certains sont associés au diabète de type 1, le risque relatif de certains allèles DQ étant supérieur à celui obtenu pour DR. Ainsi, une forte susceptibilité est apportée par les haplotypes DR3 DQ B1 02 01 et DR4 DQ B1 03 02. À l'inverse, une forte protection est conférée par l'haplotype DR15 DQ B1 06 02. Le mécanisme expliquant le lien entre ces différents haplotypes HLA et la survenue d'un diabète auto-immun reste en partie inconnu.
- On a identifié plusieurs régions contenant des **gènes de prédisposition**, en particulier dans les régions proches du gène de l'insuline sur le chromosome 11 et dans les régions proches du récepteur de l'IGF1 sur le chromosome 15. Certains gènes de susceptibilité pourraient être communs aux diabètes de types 1 et 2, expliquant l'augmentation de l'hérédité du diabète de type 2, retrouvée chez les sujets diabétiques de type 1. En effet, on ne sait pas quels sont les événements initiateurs et quelles anomalies de la réponse immuno-logique entraînent une rupture de l'équilibre contrôlant la tolérance immunitaire physiologique vis-à-vis des auto-antigènes.

Le rôle suspecté des virus

Des faits cliniques, tels que la haute prévalence du diabète insulino-dépendant (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale, et expérimentaux font suspecter un rôle essentiel des virus. Ceux-ci pourraient intervenir de multiples façons :

- **Certains virus pourraient présenter un mimétisme antigénique** avec des protéines de cellules B (peptide commun entre le virus Cocksackie et la GAD, par exemple).
- **L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines**, en particulier d'interféron gamma, entraînant une expression anormale des antigènes de classe II à la surface des cellules présentant les auto-antigènes aux récepteurs des lymphocytes T CD4 et une surexpression des antigènes de classe I au niveau des cellules B accélérant le processus de destruction par les lymphocytes cytotoxiques CD8.
- **Les virus pourraient également participer à une destruction des cellules B** par des cytokines toxiques.
- **Enfin, ils pourraient rompre la tolérance immunitaire** en activant une insulite quiescente ou en rompant la balance entre les lymphocytes T H1 (orientant la réponse immunitaire vers l'immunité cellulaire) et les lymphocytes T H2 (orientant la réponse immunitaire vers l'immunité humorale), c'est-à-dire en levant la suppression de la réaction auto-immune cellulaire (voir figure 15.1).

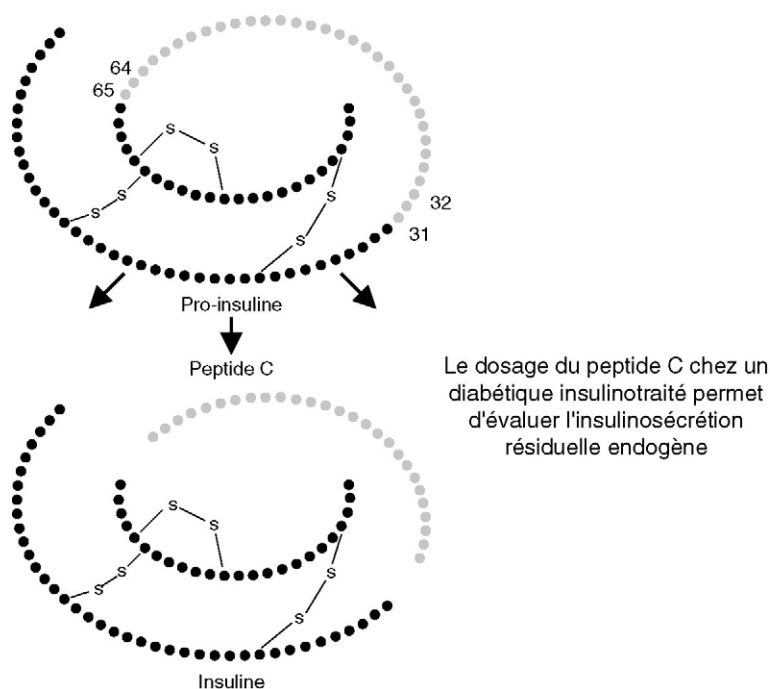


Figure 15.1

La conversion de la pro-insuline en peptide C et en insuline.

La pathogénie du DID n'est pas totalement connue

Plusieurs expérimentations chez la souris NOD ont montré la possibilité de prévenir ou de retarder l'apparition du diabète, par exemple par une administration orale ou par l'administration intranasale ou pulmonaire d'insuline. L'effet protecteur de l'insuline injectée par voie sous-cutanée ne semble pas dû à une mise au repos des cellules B, puisqu'un analogue modifié inactif de l'insuline garde cette propriété de protection. De même, l'utilisation d'anti-oxydants comme le nicotinamide a montré des effets bénéfiques chez l'animal. À partir de ces études, des essais cliniques ont été réalisés chez l'homme, mais, jusqu'à ce jour, tous se sont soldés par des échecs, qu'il s'agisse de l'étude européenne ENDIT utilisant le nicotinamide per os ou des études DPT1 américaines ayant utilisé l'insuline soit par voie sous-cutanée, soit par voie orale. L'analyse de ces échecs est rendue difficile dans la mesure où on ne connaît pas l'histoire naturelle de l'insulite pancréatique humaine faute de pouvoir l'étudier histologiquement ou de disposer de marqueurs fiables de son agressivité (on ne dispose pas pour le pancréas d'équivalent de la ponction biopsie hépatique ou de dosage des transaminases). Les espoirs actuels reposent sur l'imagerie par émission de positon.

La destruction des cellules B se fait-elle de façon linéaire ou par accès entrecoupés de rémissions ? En tout cas, la destruction finale des cellules B semble se faire très rapidement, car lorsque l'on cherche à obtenir une rémission de l'insulinothérapie au tout début de la décompensation cétosique du diabète, il faut intervenir en urgence. En effet, les études cliniques qui ont cherché à obtenir une telle rémission en préservant le capital insulinosécrétoire résiduel (5 à 10 % des cellules B) soit par équilibre glycémique optimal par pancréas artificiel ou pompe à insuline, soit par immunothérapie non spécifique (ciclosporine, anticorps anti-CD3) ont montré de façon concordante que le meilleur facteur pronostique était la durée limitée de la cétose avant l'intervention thérapeutique.

Ces données physiopathologiques ont-elles des conséquences pour le clinicien ?

On peut retenir quatre messages essentiels :

- **Le risque génétique est faible** : 2 à 3 % lorsque la mère est diabétique, 4 % lorsque le père est diabétique, 4 à 5 % lorsqu'un frère ou une sœur sont diabétiques. Cela implique que, lorsque nous disposerons d'un traitement efficace de la maladie, il faudra dépister les patients à risque de l'ensemble de la population et pas seulement dans la famille des diabétiques.
- Il ne s'agit pas de la transmission d'un gène pathologique responsable par lui-même de l'apparition de la maladie mais seulement de la **transmission plurigénique d'une susceptibilité**, l'apparition de la maladie étant déterminée par des facteurs d'environnement. Ces facteurs d'environnement restent aujourd'hui inconnus (le rôle de la consommation précoce par le nourrisson de lait de vache n'a pas été à ce jour confirmé).
- **L'insulite prédiabétique** se développe plusieurs années avant l'apparition du diabète. Les infections ou les chocs psychologiques précédant de quelques semaines ou de quelques mois l'apparition clinique du diabète, souvent incriminés par les malades ou leur entourage, ne peuvent donc jouer qu'un rôle déclenchant.

- **L'insulite peut être dépistée** par une simple prise de sang à la recherche d'anticorps anti-îlots et/ou d'anticorps anti-GAD ; l'intérêt de ce dépistage est discutable dans la mesure où nous ne disposons toujours pas d'une thérapeutique préventive validée. Mais il peut être conseillé pour au moins deux raisons :
 - **Un dépistage positif** permettrait au prédiabétique de participer à un protocole de recherche d'immunothérapie préventive. Ces protocoles, menés par des équipes ultraspécialisées, nécessitent un dépistage de très larges populations en raison de la faible incidence de la maladie.
 - À défaut, il permet **une surveillance rapprochée**, autorisant la mise en route d'une insulinothérapie avant la décompensation cétosique du diabète, le risque d'éclosion d'un diabète dans un délai d'un an étant très élevé chez les sujets présentant des anticorps anti-îlots et/ou anti-GAD et une glycémie à jeun à plusieurs reprises supérieure à 1,10 g/l.

Traitement du diabète insulino dépendant

Le traitement du diabète insulino dépendant repose sur l'insulinothérapie (voir tableau 15.2)

Tableau 15.2

Les différentes insulines commercialisées (2001). Les délais et durées d'action sont théoriques et peuvent varier d'un sujet à l'autre

Principales préparations	Délai d'action	Durée d'action
Insulines ultrarapides (analogues)	15 min	4 h
Insuline lispro (Humalog®)		
Insuline aspart (NovoRapid®)		
Insuline glulisine (Apidra®)		
Insulines rapides	15 à 30 min	6 h
Actrapid® humaine (HM®)		
Ordinaire (Umluline®)		
Insulines semi-retard (Prémix®)	15 à 30 min	12 à 16 h
Mixtard 50		
– 50 % Actrapid®		
– 50 % Insulatard®		
Insuline Prémix®	15 min	12 à 16 h
– NovoMix® 30, 50, 70 (30 ou 50 ou 70 % d'aspart)		
– Humalog Mix® 25, 50 (25 ou 50 % d'Humalog®)		
NPH	1 h 30	12 à 16 h
– Umluline®		
– Insulatard®		
Analogue insuline lente		
Glargine (Lantus®)	1 h 30	22 à 24 h
Levemir (Detemir®)	1 h 30	18 à 20 h

Il est maintenant bien démontré qu'un **bon équilibre glycémique** ($HbA1c < 7\%$ pour une normale de 4 à 6 %, soit une glycémie moyenne inférieure à 1,50 g/l) permet de prévenir l'apparition des complications sévères de microangiopathie (rétinopathie, glomérulopathie et neuropathie). Pour ce faire, les **schémas d'insulinothérapie** actuellement proposés visent à reproduire l'insulinosécrétion physiologique. En effet, le sujet normal présente une insulinosécrétion basale continue, persistante, y compris après plusieurs jours de jeûne, à laquelle viennent s'ajouter des pics insulinosécrétoires adaptés lors des repas. La plupart des diabétologues ont donc adopté un schéma dit « basal-prandial » réalisé :

- **soit par l'association de bolus d'insuline** ultrarapide (Humalog® ou NovoRapid®) injectés avant chaque repas (au moins trois par jour) **à une insulinothérapie de base** réalisée par l'injection d'un analogue d'insuline lente (Lantus® ou Detemir®). La Lantus® peut être injectée une fois par jour dans environ 80 % des cas. Elle doit être injectée deux fois par jour dans 20 % des cas. L'insuline Detemir® doit le plus souvent être injectée deux fois par jour. La Lantus® ne présente pas de pic d'action régulier, ce qui diminue le risque d'hypoglycémie notamment au milieu de la nuit. L'insuline Detemir® a l'avantage d'une meilleure reproductibilité d'un jour sur l'autre. Elle permet donc de diminuer l'instabilité de la glycémie, notamment le matin à jeun ;
- **soit par l'utilisation d'une pompe portable** perfusant par voie sous-cutanée de l'insuline rapide avec un débit de base continu, éventuellement modulé pour couvrir les besoins nocturnes, et des bolus à la demande avant les repas. Les analogues rapides (Humalog®, et NovoRapid®) sont actuellement les insulines les plus utilisées lors des traitements par pompe à insuline.

La conservation de l'insuline

L'insuline est stable à 25 °C pendant 24–36 mois. Il n'est donc pas nécessaire de garder le flacon que l'on utilise au réfrigérateur, contrairement aux notions admises. En revanche, les réserves d'insuline doivent être conservées entre 2 et 15 °C, mais elles ne doivent pas être congelées. Le coton et l'alcool ne sont pas indispensables à la technique d'injection. Une peau propre suffit.

Les règles de l'insulinothérapie

Le respect des cinq règles suivantes de l'insulinothérapie est nécessaire pour obtenir un bon équilibre glycémique (bien qu'il n'existe pas en la matière de consensus, faute de disposer de méthodologie à la fois simple et rigoureuse pour en réaliser l'évaluation) :

Première règle : s'assurer que les injections d'insuline retard couvrent bien les besoins de base du patient

Pour ce faire, nous avons l'habitude de réaliser des jeûnes glucidiques de 24 h (le malade n'absorbe que viandes, fromages, salades pendant 24 h). Les insulines

retard sont seules injectées et doivent permettre de maintenir une glycémie stable entre 0,80 et 1,60 g/l tout au long de la journée. On peut ainsi apprécier à la fois la dose d'insuline et la durée d'action des insulines retard. Dans 15 à 20 % des cas environ, l'insuline Lantus® ne couvre pas les 24 h et nécessite le recours à deux injections par jour. La dose d'insuline se situe le plus habituellement entre 0,3 et 0,4 unité/kg/jour (le plus souvent 0,35 unité/kg/jour).

L'objectif est d'obtenir au moins 5 j sur sept une glycémie au réveil inférieure ou égale à 1,60 g/l avec une absence d'hypoglycémie nocturne. Pour ce faire, il convient parfois de retarder l'injection d'insuline retard du dîner au coucher, à 22 h et même 23 h. De plus, on doit conseiller au malade de contrôler sa glycémie au coucher et de prendre une collation calibrée seulement lorsque la glycémie est inférieure à 1 g/l, voire 1,20 g/l. En revanche, si la glycémie est supérieure à 1,60 g/l, il devra injecter 1 ou 2 unités d'insuline rapide Humalog® ou NovoRapid® dans la mesure où l'insuline retard ne couvre que les besoins de base.

NOTA. – Lors du jeûne glucidique, un apport en protéines nécessite une petite dose d'insuline, environ 1 unité d'analogue rapide pour 20 g de protéines, soit 100 g de viande.

Deuxième règle : il faut apprendre au malade la triple adaptation des doses, c'est-à-dire :

- **l'adaptation rétrospective**, en fonction des résultats glycémiques des 7 à 15 j précédents. Elle a perdu beaucoup de son importance depuis la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle ;
- **l'adaptation prospective de l'insuline rapide en fonction des apports glucidiques**, avec environ pour 10 g de glucides 2 unités le matin, 1 unité le midi, 1,5 unité le soir, en sachant que la relation n'est linéaire que pour une petite quantité de glucides, inférieure à 100 g, qu'il faut prendre en compte les index glycémiques (il faut plus d'insuline pour la semoule et le pain que pour les pâtes) ainsi que l'apport de protides et de lipides (notamment lors de la consommation de desserts sucrés et gras). Les doses doivent être déterminées individuellement. En effet, chez certains patients, les apports lipidiques et la consommation d'alcool peuvent avoir un effet hyperglycémiant souvent retardé de plusieurs heures, vraisemblablement par l'intermédiaire d'une hyperlipémie postprandiale à l'origine d'une insulino-résistance. Le malade doit donc avoir de bonnes connaissances diététiques pour varier comme il l'entend ses repas en ajustant en conséquence la dose d'insuline rapide ou, mieux, d'analogue rapide. Avec ce schéma d'insulinothérapie dite insulinothérapie « fonctionnelle » ou « basale-prandiale vraie », le malade a une grande liberté d'horaire et de composition des repas ;
- **une adaptation immédiate, véritable correctif thérapeutique**. En effet, l'insulinothérapie repose sur un pari régulièrement perdu, non seulement parce que chaque jour est inévitablement différent du précédent même si l'activité physique et l'apport glucidique sont grossièrement semblables, mais aussi et surtout parce que la résorption de l'insuline injectée par voie sous-cutanée présente une mauvaise reproductibilité d'un jour sur l'autre. On sait que le temps de demi-résorption des insulines retard varie de 50 % d'un

malade à l'autre et de 25 % chez le même malade pour la NPH, de 20 % pour la glargine et de 15 % pour la Levemir® dans le même territoire d'injection. La variation est de 10 % pour les insulines rapides. En matière de variabilité de résorption, les analogues n'ont pas apporté de progrès très significatifs sur le plan clinique. Quoiqu'il en soit, la variabilité est une des raisons pour lesquelles le malade doit réaliser un correctif thérapeutique, visant à corriger rapidement les variations inévitables de la glycémie en ajoutant ou en soustrayant une ou des unités d'insuline rapide en fonction du résultat des glycémies capillaires instantanées...

Troisième règle : cet autocontrôle suppose que le malade mesure sa glycémie au bout du doigt quatre à six fois par jour

Cela signifie avant chaque repas, au coucher et 3 à 4 h après le déjeuner de midi, au moins de façon épisodique. L'autocontrôle glycémique (c'est-à-dire le correctif thérapeutique instantané) repose essentiellement pour les analogues rapides (Humalog®, NovoRapid®) sur les variations des doses d'insuline injectées, plus que sur le délai entre l'injection et le début du repas. En effet, avec les analogues rapides, un délai trop long entre l'injection et le début du repas peut se solder par une hypoglycémie sévère.

Avec le schéma « *basal-prandial* », pour calculer sa dose d'insuline rapide à injecter avant le repas, le diabétique bien éduqué doit répondre à quatre questions :

- Que vais-je manger ?
- Quelle va être mon activité physique ?
- Comment étaient mes glycémies correspondant à la durée d'action de cette injection les jours précédents ?
- Comment est ma glycémie instantanée ?

Insulinothérapie fonctionnelle : pourquoi avons-nous 20 ans de retard ?

L'histoire de l'insulinothérapie a été d'abord et avant tout celle de ses techniques. Lorsque les seringues en verre devaient être stérilisées chaque jour, lorsque les aiguilles étaient grosses et douloureuses, lorsqu'il fallait prélever l'insuline dans le flacon avant de l'injecter..., la limitation du nombre d'injections apparaissait comme une exigence de qualité de vie. Tant qu'on ne disposait que d'insuline ordinaire (rapide), force était de faire 3 à 4 injections par jour. Lorsque sont apparues les insulines retard, les diabétiques purent passer à deux, voire une seule injection par jour : le bonheur ! Comment pouvait-on, avec une seule injection par jour, équilibrer le diabète ? Le plus souvent, on n'y arrivait mal, voire pas du tout. Il fallait adapter l'alimentation au traitement. On injectait une forte dose d'un mélange d'insuline retard et d'insuline rapide, et puis on grignotait tout au long de la journée pour éviter les hypoglycémies :

3 petits repas et 3 collations, dont la sacro-sainte « banane verte » au coucher ! Pas question, avec un tel traitement, de décaler l'heure du repas ou de diminuer l'apport glucidique... C'était l'hypoglycémie garantie !

Puis sont apparus les aiguilles fines, les stylos, les lecteurs de glycémie de plus en plus rapides, les lancettes ultrafines, la pompe portable à insuline... Dès lors, il devint possible de chercher à mimer la sécrétion physiologique du pancréas en rétablissant l'ordre normal des choses, c'est-à-dire en adaptant l'insuline à l'alimentation et non l'inverse. Pour ce faire, il faut associer une insuline de base couvrant les besoins de l'organisme en dehors de tout apport glucidique et des insulines prandiales avec des analogues rapides pour couvrir les besoins des repas. L'insuline prandiale peut être injectée à horaires variables et à doses adaptées en fonction des apports glucidiques. De plus, compte tenu des aléas du traitement (variation de la résorption de l'insuline, approximation des apports glucidiques, variation de l'activité physique et du stress, erreurs d'évaluation...), il faut « corriger le tir » en faisant si nécessaire un supplément d'insuline rapide pour ramener rapidement (et pas le lendemain !) la glycémie dans la fourchette souhaitée.

Ce correctif doit être fait au moins 4 fois par jour, avant chaque repas et au coucher, et mieux encore 5 fois en ajoutant un contrôle glycémique (et si nécessaire un correctif) au milieu de l'après-midi.

Grâce à l'insulinothérapie fonctionnelle ainsi définie, on peut ramener l'HbA1c autour de 7 %, voire au-dessous de 7 %, sans augmenter la fréquence des hypoglycémies sévères, tout en permettant une grande liberté d'horaires et de composition des repas. Les diabétologues allemands et autrichiens ont développé cette pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle depuis plus de 20 ans. La voilà qui fait son entrée en Gaule. Et les Gaulois, selon leur habitude, sont en train d'adapter l'insulinothérapie fonctionnelle à chacun de leurs villages (centre de diabétologie) en proposant une marque de fabrique : qui en hôpital de semaine, qui en ambulatoire, qui mi-hôpital mi-ambulatoire, les uns la réservent à certains diabétiques sélectionnés (les bons en maths !), d'autres la proposent à tous les diabétiques... Et les diabétiques gaulois eux-mêmes vont faire de même, ils vont se l'approprier et faire de l'insulinothérapie fonctionnelle à la française, pas à l'allemande ! On ne peut que se réjouir de ce changement de pratique de l'insulinothérapie (sans pousser pour autant des « cocoricos » !), mais on ne peut échapper à la question : pourquoi un tel retard ?

Il y a, à notre sens, 4 explications :

- Nous sortions de la guerre de religion entre diabétologues d'adultes et pédiatres. Les diabétologues d'adultes avaient défendu le régime calibré, si ce n'est pesé, du moins à apports fixes en glucides avec ses sacro-saintes collations... Le mot « régime libre » était trop chargé de son passé pour être facilement accepté par la communauté diabétologique.
- Le dogme des dogmes était l'adaptation des doses d'insuline seulement en fonction des résultats des glycémies des 2 à 3 j précédents. On faisait répéter en chœur aux patients : « Si mes glycémies du matin sont régulièrement élevées depuis plusieurs jours, je dois augmenter ma dose d'insuline retard du soir et non augmenter le jour même ma dose d'insuline rapide du matin. Cette hérésie de l'adaptation immédiate des doses ne fera qu'aggraver l'instabilité de votre diabète ! », prophétisait-on.
- La grande étude américaine du DCCT publiée en 1993 était venue ajouter une nouvelle croyance : « Quand on abaisse l'HbA1c d'un diabétique insulinodépendant, on augmente automatiquement le risque d'hypoglycémie

sévère. » Les diabétologues allemands de Düsseldorf avaient beau nous montrer le contraire, leur démonstration n'avait pas l'onction de la « médecine basée sur les preuves » que seules apportent les études « randomisées ».

- Bien sûr, de nombreux patients depuis très longtemps pratiquaient l'insulinothérapie fonctionnelle comme Monsieur Jourdain faisait de la prose, mais souvent ils n'osaient pas en parler à leur médecin de peur de sa réprobation, voire de sa réprimande.

Comme quoi, pour construire de nouvelles connaissances, il faut commencer par déconstruire les anciennes (ça peut prendre du temps !) et si les diabétiques ont du mal à changer de comportements, les diabétologues ont eux aussi quelques difficultés... Tout cela est finalement très humain !

Quatrième règle : garder le même territoire d'injection pour un moment donné de la journée

Il faut varier de quelques centimètres le point d'injection afin d'éviter la constitution de lipohypertrophies perturbant de façon anarchique la résorption de l'insuline. On conseille en général d'injecter l'insuline retard du soir dans les cuisses, si besoin en réalisant une injection oblique à 45 degrés afin d'assurer une résorption lente de l'insuline injectée strictement par voie sous-cutanée. L'insuline du matin et du midi peut être injectée selon le choix du malade dans le ventre ou dans le bras. L'injection se fait perpendiculairement à la peau, avec des aiguilles de 6 ou de 8 mm, voire de 12 mm, selon l'épaisseur du pannicule adipeux. Donc à chaque injection (matin, midi, soir) son territoire !

Les anciennes insulines retard (NPH) sont des suspensions, les cristaux d'insuline se déposant dans le solvant, il faut donc les homogénéiser avant l'injection en retournant ou en roulant les flacons au moins 10 fois et les cartouches de stylo au moins 20 fois avant l'injection. Au contraire, les analogues lents (Lantus® et Detemir®) sont solubles, l'insuline Lantus® cristallisant une fois injectée sous la peau, l'insuline Detemir® se fixant sur l'albumine par son radical acyle. Il n'y a donc pas lieu de remuer le flacon avant prélèvement. La solubilité de ces insulines supprime une cause d'erreur participant à l'instabilité glycémique provoquée par l'usage des anciennes insulines retard.

Cinquième règle : apprendre au malade à prévenir et à traiter l'hypoglycémie

En effet, équilibrer un diabète insulino-dépendant, c'est-à-dire obtenir une glycémie moyenne autour de 1,50 g/l, n'est pas possible sans provoquer des hypoglycémies (glycémies inférieures à 0,50 g/l) répétées.

Encore faut-il que ces hypoglycémies ne soient ni trop sévères ni trop fréquentes, entravant la vie sociale ou professionnelle du malade. Force est en général d'accepter deux à trois hypoglycémies modérées par semaine (le malade assurera lui-même le resucrage).

Il est donc essentiel que le malade diabétique insulino-dépendant ait une parfaite éducation pour la prévention et le traitement des hypoglycémies.

Le risque des hypoglycémies répétées est moins une altération discutée des fonctions cognitives qu'une **désensibilisation hypothalamohypophysaire** avec abaissement du seuil de contre-régulation hormonale et précession des signes neuroglycopéniques (ralentissement intellectuel, somnolence, incapacité de l'action, troubles du langage, ataxie, confusion...) sur les signes neurovégétatifs d'alerte (tremblements, palpitations, sueurs, fringales, anxiété).

Très souvent alors, le malade (25 % des diabétiques insulino-dépendants) ne perçoit plus les symptômes d'alerte et/ou est incapable de se resucrer seul.

Il existe alors un risque important de **neuroglycopénie** sévère à répétition (coma, convulsions...). Néanmoins, le risque de séquelles cérébrales provoquées par des hypoglycémies sévères répétées est faible chez un adulte jeune diabétique insulino-dépendant, en dehors d'un alcoolisme associé ou d'un état de mal convulsif déclenché par l'hypoglycémie.

Conseils aux diabétiques insulino-dépendants pour prévenir et traiter l'hypoglycémie

Pour éviter l'hypoglycémie :

- adapter les doses d'insuline rapide, non seulement en fonction de la glycémie instantanée, mais aussi en fonction de l'alimentation et de l'activité prévues ;
- connaître les apports glucidiques des différents aliments (pain = 50 %, féculents cuits = 20 %, légumes verts = 5 %, fruits = 7 à 20 %...) et les équivalences (voir encadré 15.1) ;
- une fois l'injection d'insuline rapide faite, ne pas retarder un repas ou prendre une collation glucidique (biscottes) en attendant le repas ;
- diminuer les doses d'insuline non seulement avant l'effort physique, mais aussi après l'effort, car le muscle continue à « pomper le glucose » pour refaire ses stocks en glycogène, préalablement épuisés par l'effort physique ;
- prendre une collation au milieu de la matinée s'il existe une tendance hypoglycémique en fin de matinée et prendre une collation au coucher si la glycémie au coucher est inférieure à 1,20 g/l ou 1 g/l (voir encadré 15.2) ;
- il est parfois nécessaire de recommander de faire l'injection d'insuline rapide du midi après le repas et non avant, s'il existe un risque d'hypoglycémie au cours du trajet ou de la file d'attente à la cantine ou au self ;
- avoir toujours sur soi trois morceaux de sucre n° 4 dans la poche, à prendre immédiatement en cas de malaise (l'application de cette recommandation doit être vérifiée à chaque consultation) ;
- contrôler sa glycémie au bout du doigt avant de conduire un véhicule et avoir à portée de main trois sucres (et non dans la boîte à gants, derrière les cartes routières...) ;
- en cas de malaise hypoglycémique, prendre immédiatement sans délai (voir encadré 15.3). On conseillera au diabétique de ne mesurer sa glycémie au bout du doigt qu'après ce premier resucrage. Si la glycémie est inférieure à 0,40 g/l, il prendra une deuxième dose de resucrage identique à la première,

puis il recontrôlera sa glycémie au bout du doigt 10 à 15 min après le second resucrage. En effet, le sentiment de malaise persiste longtemps après que la glycémie soit redevenue normale ou élevée. Ce sentiment de malaise hypoglycémique persistant conduit souvent le malade à un excès de resucrage ;

- analyser, après correction du malaise, les causes de l'hypoglycémie et éventuellement adapter les doses d'insuline correspondantes pour éviter la récurrence de l'hypoglycémie, d'ailleurs souvent plus grave, le lendemain à la même heure. Par contre, le plus souvent, il ne faut pas diminuer les doses d'insuline dans les heures qui suivent le malaise hypoglycémique, car le resucrage et la contre-régulation hormonale sont souvent responsables d'un rebond hyperglycémique et d'une insulino-résistance prolongée ;
- avoir chez soi, sur son lieu de travail, sur son lieu de résidence secondaire ou de loisirs, du **glucagon (Glucagen®)**, gardé au frais au bas du réfrigérateur, non périmé. Encore faut-il avoir eu soin d'informer et de former une tierce personne à l'injection de glucagon à faire immédiatement en cas de coma ou d'impossibilité de resucrage per os. Le renouvellement du glucagon périmé doit être l'occasion pour le tiers en question de manipuler « à blanc » seringue, glucagon et solvant ;
- pour les personnes seules la nuit, s'assurer qu'un tiers s'enquerra de leur réveil (et pourra, si nécessaire, intervenir).

Encadré 15.1

Teneur en glucides des aliments (en %)

Lait et produits laitiers	
Fromage	0
Lait, yaourt, fromage blanc, petits-suisseaux nature	5
Lait aromatisé	10
Yaourt, fromage blanc, petits-suisseaux aux fruits ou aromatisés, gélifiés, crème dessert	15 à 20
Lait en poudre	50
Lait concentré non sucré	10
Lait concentré sucré	55
Viandes, poissons, œufs, abats, charcuterie	
Tous	0
Pain, produits céréaliers, féculents	
Pain blanc, viennois, de seigle, azyme	50 à 55
Pain de mie, complet, au son	45 à 50
Biscottes, pain grillé, pain suédois, Craquottes®	75 à 80
Biscottes complètes, pain Wasa®	65

Pain, produits céréaliers, féculents	
Farine de blé, seigle, Maïzena®, rizine	70 à 75
Pâtes, riz, semoule, maïs en grains (crus)	75 à 80
Tapioca (manioc)	85
Pâtes, riz, semoule (cuits)	20
Pain, produits céréaliers, féculents (suite)	
Pommes de terre	20
Frites, pommes sautées, croquettes	30
Chips	50
Pommes de terre déshydratées (flocons), fécule	80
Légumes secs (lentilles, pois chiches, haricots blancs, flageolets, fèves) crus	55 à 60
Lasagnes, raviolis, cannellonis, gnocchis, paella	10 à 15
Couscous, cassoulet, gratin dauphinois, quenelles, taboulé, tarte à l'oignon, aux champignons, au fromage, quiche, croque-monsieur, pizza	30
Flocons d'avoine, muesli, barre céréalière	65 à 70
Corn-flakes	80
Riz soufflé, maïs soufflé, pop-corn au caramel	90
Croissant, brioche, pain au lait, gaufre	40 à 45
Pâte à choux, éclair	15 à 20
Crêpe, beignet, pâte feuilletée, pithiviers, tartes aux fruits	30 à 35
Pâte brisée, biscuit à la cuiller, génoise, quatre-quarts	40 à 45
Pudding, macaron, pâte sablée, cake	50 à 55
Madeleine, pain d'épice, boudoir, meringue, palmier	60 à 65
Sablé, petit-beurre	65 à 70
Biscuits apéritifs	65
Légumes verts	
Asperge, aubergine, batavia, bettes, brocoli, céleri feuille, champignon, chou, chou de Bruxelles, chou-fleur, chou rouge, chou blanc, choucroute, concombre, courgette, cresson, endives, épinards, haricots verts, haricots beurre, laitue, radis rose, scarole, tomate	2 à 5
Betteraves, céleri-rave, citrouille, cœur de palmier, fenouil, soja, mâche, navet, poireau, poivron, avocat	5 à 10
Ail, artichaut, carottes, échalote, oignon, petits pois, radis noir, salsifis, maïs en boîte, jardinière	10 à 15
Fruits	
Citron, coing, fraise, framboise, grenade, groseille, mandarine, melon, pamplemousse, pastèque, rhubarbe	5 à 10

Fruits	
Fruit (suite)	
Abricot, ananas, brugnon, cassis, kiwi, mangue, mirabelle, mûre, myrtille, orange, papaye, pêche, poire, pomme, prune, banane, cerise, figue, litchi, raisin, reine-claude	15 à 20
Fruits gras : amande, cacahuète, noisette, noix, noix de cajou, noix du Brésil, pistache	15 à 20
Fruits au sirop, compotes du commerce	20 à 25
Fruits amlacés : marron, châtaigne	40
Fruits secs : banane sèche, pruneau, datte, raisin sec, figue sèche, abricot sec	65 à 70
Matières grasses	
Tous les corps gras : huiles, beurre, margarine, crème fraîche, Végétaline®, saindoux, vinaigrette	0
Sucre et produits sucrés	
Sucre raffiné, de canne, roux, cassonade	100
Nougat, caramel	80
Miel	75
Gelée, confiture	65 à 70
Crème de marron, pâte d'amande	60 à 65
Pâte de fruits	55
Cacao sec en poudre, chocolat en poudre	40 à 45
Barre chocolatée biscuitée (Twix®, Topset®, etc.)	65
Barre chocolatée enrobée (Mars®, Milky Way®, etc.)	50 à 55
Glaces, sorbets, œufs à la neige	25 à 30
Mousse au chocolat	35 à 40
Riz au lait, semoule au lait	25
Bonbons	95
Fructose	100
Boissons	
Potages de légumes aux pâtes, aux vermicelles	5
Jus de légumes	5
Jus de fruits	10 à 15
Soda, limonade, Coca-Cola®	10 à 15
Boissons (suite)	
Sirop	70
Apéritif anisé, bière, cidre	5

Liqueur, vin cuit	10 à 15
Vin rouge, blanc	0
Whisky, vodka, gin, rhum	0
Eaux minérales, gazeuses	0
Produits allégés	
Yaourt, fromage blanc sans sucre à l'aspartam	5
Jus de fruits, soda « light »	0 à 5
Confitures « light » ou au fructose ou sans sucre	25 à 35
Chocolat sans sucre ou au fructose	35 à 40

Encadré 15.2**La prévention des hypoglycémies**

Pour prévenir les hypoglycémies, des collations entre les repas peuvent parfois être nécessaires, notamment à 22 h, si la glycémie est inférieure ou égale à 1 ou 1,20 g/l, voire pour certains patients à 1,60 g/l.

Exemples de collations apportant 15 à 20 g de glucides (c'est-à-dire l'équivalent de trois à quatre morceaux de sucre)

« Sur place »	« À emporter »
2 biscottes beurrées	1 fruit moyen
30 g de pain avec du fromage	2 à 3 fruits secs (dattes, pruneaux, etc.)
1 mousse au chocolat (100 g)	1 madeleine
1 crème caramel (type Flamby®)	3 à 4 biscuits secs (sablés, petit-beurre, etc.)
1 part de riz ou de semoule au lait (100 g)	4 à 6 carrés de chocolat
20 à 25 g de céréales dans du lait ou du yaourt	1 barre chocolatée (25 à 30 g)
1 esquimau	2 bâtonnets de Cracotte Craquinette®
2 boules de glace ou de sorbet	1 briquette de lait chocolaté
1/6 pizza (60 g)	5 marrons
	1 barre de céréales
	1 petit croissant
	1 brioche ou 1 pain au lait
	1 crêpe

Encadré 15.3**Le traitement des hypoglycémies (resucrage)**

Les conseils de resucrage s'appuient sur quelques notions pratiques :

- Un liquide passe plus vite.
- Un produit hydraté s'avale mieux en cas de bouche sèche.
- Une présentation en conditionnement individuel de 15 à 20 g de glucides non périssable se conserve et se transporte mieux.
- Une ouverture facile est préférable en cas de tremblement.

Quelques exemples :

- 2 sachets de sucre vanillé
- 3 à 4 carrés de sucre (n° 4)
- 2 dosettes de sirop de fruits
- un sachet individuel ou une coupelle de confiture ou de miel
- une « gourde » de jus de fruits avec bouchon (20 cl)
- une barre de céréales ou 1 pâte de fruits (30 g)
- un sachet individuel de gâteaux secs (30 g)
- une barre chocolatée (30 g)
- 3 à 4 tablettes de dextrose (glucose) utilisées chez le sportif
- un soda en cannette (33 cl) = 35 g de glucides
- des mini-bonbons en sachet individuel (30 g) = 30 g de glucides
- un tube de lait concentré sucré ou de miel (à évaluer selon la taille du tube)

Symptômes et signes de l'hypoglycémie**Symptômes et signes neurovégétatifs :**

- palpitations ;
- tremblements ;
- sueurs palmaires ;
- sueurs diffuses ;
- pilo-érection ;
- pâleur ;
- fringales.

Signes et symptômes de neuroglycopénie :

- ralentissement intellectuel ;
- troubles de la vue (diplopie, perte de la vision des couleurs, perte de la vision de profondeur du champ ou, au contraire, éloignement des objets, points brillants devant les yeux, flou visuel...) ;
- troubles de la parole ;
- troubles de l'équilibre ;
- mouvements anormaux ;
- convulsions ;
- crises d'épilepsie ;
- troubles du comportement ;
- syndrome confusionnel ;

- troubles de l'humeur, plus souvent à type de tristesse ou d'angoisse que de jovialité ou d'euphorie ;
- confusion ;
- coma.

Fréquence des hypoglycémies sévères chez le diabétique insulino-dépendant (voir tableau 15.3)

Elles sont devenues moins fréquentes.

- 20 % des diabétiques insulino-dépendants présentent chaque année une hypoglycémie sévère (nécessitant l'aide d'une tierce personne).
- 5 à 10 % des diabétiques insulino-dépendants présentent chaque année un coma hypoglycémique ou une crise comitiale provoquée par l'hypoglycémie.
- Moins de 1 % des diabétiques insulino-dépendants décèdent d'un coma hypoglycémique, mais le pourcentage est plus élevé s'il s'agit de diabétiques insulino-dépendants vivant seuls et sentant mal les hypoglycémies, ou de diabétiques ayant une insuffisance rénale terminale ou une insuffisance coronaire sévère, ou encore de diabétiques présentant une intoxication alcoolique.
- L'utilisation des analogues lents (Lantus® et Detemir®), la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle avec détermination des besoins de base grâce à un jeûne glucidique, l'utilisation des analogues rapides d'une durée d'action limitée à 3 à 4 h permettent de réduire la fréquence des hypoglycémies à distance des repas, notamment des hypoglycémies au milieu de la nuit. La diminution des hypoglycémies nocturnes entraîne à son tour une meilleure perception des hypoglycémies diurnes.

Tableau 15.3
Seuils de réponse à l'hypoglycémie

Seuils glycémiques (g/l)	Sujet normal	A	B
0,80	– CRH		
0,60	– symptômes A		
0,50	– symptômes N	– CRH	– symptômes N
0,30	– EEG	– symptômes A	– EEG
0,20		– symptômes N	– CRH
0,10		– EEG	– symptômes A

A : désensibilisation globale telle qu'on l'observe en quelques jours, ou même en quelques heures, d'hypoglycémie modérée.

B : désensibilisation spécifique hypothalamohypophysaire, les seuils de neuroglycopenie restant normaux ou étant même plus élevés, comme on l'observe chez le diabétique insulino-dépendant ancien ne percevant plus les symptômes d'alerte de l'hypoglycémie.

CRH : contre-régulation hormonale ; symptômes A : symptômes adrénergiques ou neurovégétatifs ; symptômes N : symptômes neuroglycopeniques.

Quels sont les diabétiques à haut risque d'hypoglycémie sévère (coma, convulsions, hypoglycémies nécessitant le recours à une tierce personne) ?

- Les patients surdosés en insuline avec des doses totales supérieures à 1 unité/kg/jour, des doses d'insuline basale supérieures à 0,40 unité/kg/jour.
- Les diabétiques qui ont déjà fait plusieurs hypoglycémies sévères.
- Les enfants de moins de 7 ans.
- Les personnes âgées de plus de 70 ans.
- Les patients présentant une intoxication alcoolique ou même une alcoolisation aiguë.
- Les patients ayant une pancréatectomie ou une pancréatite chronique calcifiante.
- Les patients ne percevant plus les symptômes d'alerte neurovégétatifs de l'hypoglycémie.
- Les patientes enceintes chez lesquelles on cherche une normalisation de l'HbA1c avec un risque accru d'hypoglycémie sévère lors des premiers mois de grossesse.
- Les patients ayant un déficit hormonal hypophysaire ou surrénalien associé au diabète insulino-dépendant.
- Classiquement, les malades traités par bêta-bloquants. En réalité, les bêta-bloquants ne suppriment que les palpitations et non les autres symptômes neurovégétatifs d'alerte. Par contre, en réduisant le débit cardiaque lors de l'hypoglycémie, ils diminuent de ce fait le débit sanguin glucosé cérébral et majorent la neuroglycopenie.

Le principal risque est en fait celui de **traumatismes** pouvant être très graves (chute avec fracture, accident de voiture...). En revanche, il existe un risque important de séquelles cérébrales chez le petit enfant de moins de 7 ans et chez la personne âgée de plus de 70 ans.

Pour en savoir plus

- Boitard C. Physiopathologie du diabète de type 1. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Frier BM, Fischer BM. Hypoglycaemia and diabetes : clinical and physiological aspects. London: Hodder Arnold; 1993.
- Grimaldi A, Sachon C, Halbron M, Sola A, Elgrably F, Slama G. Insulinothérapie du diabète de type 1. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Grimaldi A, Hartemann A. Diabète insulino-dépendant : étiologie, physiopathologie, diagnostic, complications, traitement. *Rev Prat* 2000;50:1473-84.
- Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes : comprendre pour traiter. Paris: Éditions médicales internationales; 1995, p. 91-124.
- Hanaire-Broutin H. Traitement par pompe à insuline. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Lévy-Marchal C. Épidémiologie du diabète insulino-dépendant de l'enfant. *Médecine et Thérapeutique* 1995;1:139-41.
- Masseboeuf N, Fiquet P. Diététique et diabète de type 1 : « de la science... à l'assiette... du patient ». In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.

- Orgiazzi J, Thivolet C, Madec AM. Pathogénie et stratégies de prévention du diabète de type 1. *Rev Med Interne* 1994;15:261-5.
- Sachon C, Hartemann A, Grimaldi A. L'insulinothérapie dite « fonctionnelle ». *Diabetes Metab* 1998;24:556-9.
- Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. *Traité de diabétologie*. Paris: Éditions Pradel; 1990.
- Thivolet C. Immunothérapie dans le diabète de type 1 : de l'expérience animale aux essais cliniques chez l'homme. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Mater J, Bourgerie A, Masseboeuf N, Sachon C. Hypoglycémie, resucrage et impact sur l'équilibre du diabète de type 1. *Soins* 2007;(720):17-9.

Les obstacles au bon équilibre du diabète insulino-dépendant

- Environ la moitié des diabétiques insulino-dépendants adultes obtiennent des valeurs d'HbA1c souhaitées inférieures à 7,5 %. Cinquante pour-cent, en revanche, n'atteignent pas cet objectif et ont un risque de complications de microangiopathie.
- Analyser les obstacles rencontrés par les malades est donc nécessaire, qu'il s'agisse de la peur de l'hypoglycémie, d'une sous-insulinisation délibérée pour obtenir un contrôle pondéral, d'une pseudo-acceptation avec refus conscient de la maladie maintenue dans la clandestinité ou d'une difficulté à assurer de façon prolongée les contraintes quotidiennes (diététique ou autocontrôles glycémiques) de la maladie.
- Il s'agit aujourd'hui de définir les modalités de prise en charge adaptées à chaque cas, en fonction de la personnalité des patients et des difficultés qu'ils rencontrent.

Plusieurs études européennes et américaines ont démontré le bénéfice d'un bon équilibre glycémique pour la prévention de l'apparition et de l'aggravation des complications de microangiopathie diabétique : rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie (l'amélioration de 1 % de l'HbA1c entraîne une diminution du risque d'apparition ou d'aggravation de la microangiopathie d'environ 30 %). Mais parallèlement à l'abaissement de l'HbA1c en deçà d'un seuil situé entre 8 et 7 %, on observe une augmentation de la fréquence des hypoglycémies sévères. C'est pourquoi un **objectif raisonnable pour la prévention de la microangiopathie** semble être non pas « la normalisation glycémique » mais une **HbA1c inférieure à 7,5 %, soit une moyenne glycémique inférieure à 1,50–1,60 g/l** (la campagne pour une HbA1c inférieure à 7 % concerne essentiellement le diabète de type 2 dont le risque hypoglycémique est beaucoup plus faible).

Il devient donc essentiel pour tout diabétique insulino-dépendant ayant une HbA1c supérieure à 7,5 % de façon répétée, alors que l'objectif est la prévention de la microangiopathie, de rechercher de façon systématique les causes de cet équilibre insuffisant.

Correspondance entre les valeurs d'HbA1c et la glycémie moyenne des deux mois précédant le prélèvement

(en dehors de la grossesse, pour une technique référencée [normale : 4 à 6 %])

HbA1c = 6 % → 1,20 g/l.

Pour chaque % d'HbA1c, on ajoute 0,30 g/l, soit :

- HbA1c = 7 % → 1,50 g/l.

- HbA1c = 8 % → 1,80 g/l.

- HbA1c = 9 % → 2,10 g/l.

NOTA. – Des études sont en cours pour valider la correspondance entre le taux d'HbA1c et la valeur de glycémie moyenne.

On peut répertorier sept grandes causes d'équilibre insuffisant

Un schéma insulinaire inadéquat

Avec quatre erreurs le plus fréquemment relevées :

- **une dose d'insuline retard (NPH, Lantus®, Demetir®) trop forte**, dépassant 0,40 unité/kg/jour. Cet hyperinsulinisme basal impose au patient de respecter une hyperglycémie postprandiale pour éviter l'hypoglycémie à distance des repas. S'il injecte de l'insuline rapide à chaque repas pour équilibrer son diabète avec une HbA1c inférieure à 8 %, il ne peut réaliser cet objectif qu'au prix d'hypoglycémies prolongées. Il accuse donc l'insuline rapide d'être responsable de ses hypoglycémies, alors que c'est le surdosage d'insuline retard qui est en cause ;
- **des insulines retard trop courtes** ne couvrant pas la fin de nuit ou la fin d'après-midi. Il faut chercher à obtenir une glycémie au réveil et avant le dîner inférieure à 1,60 g/l au moins 5 j sur 7. Dans 20 à 30 % des cas, on est amené à diviser l'injection d'insuline Lantus® en deux : une injection le matin et une injection le soir, pour éviter tout hiatus insulinaire ;
- la troisième faille du traitement est moins souvent qu'autrefois **l'absence d'insuline rapide systématique à midi, avant ou après le repas**, depuis que les stylos à insuline ont rendu cette troisième injection d'acceptation beaucoup plus facile ;
- **le recours aux insulines biphasiques** qui ne permettent pas de séparer les besoins de base assez stables des besoins prandiaux variables en fonction de l'alimentation et des glycémies instantanées. Cette erreur semble, hélas, devenir plus fréquente avec l'usage des stylos qui ne permettent pas les mélanges d'insuline.

Absence d'autocontrôle glycémique avec adaptation thérapeutique en fonction de la glycémie capillaire

Et ce, au moins trois fois par jour, matin, avant dîner et au coucher, l'injection de midi étant évaluée rétrospectivement par la glycémie avant le dîner, et au mieux quatre à six fois par jour, c'est-à-dire avant chaque repas, au coucher et épisodiquement entre les repas.

- L'utilisation des traitements par insuline biphasique (deux ou trois injections par jour) correspondant à un mélange en proportions fixes d'insuline rapide et d'insuline retard (type Humalog Mix® ou NovoMix®) a l'avantage de la simplicité mais il ne permet pas le plus souvent une adaptation thérapeutique immédiate. Le malade finit alors par abandonner l'autosurveillance glycémique ou par ne la faire que de façon épisodique, par exemple une ou deux fois par jour à horaires variables, ou cinq mesures une journée par semaine.
- **En réalité, seule une adaptation thérapeutique immédiate en fonction des résultats permet d'obtenir un parfait équilibre glycémique.** C'est d'ailleurs ce que réalisent les femmes diabétiques lors de la grossesse, avec six à huit mesures quotidiennes de la glycémie au bout du doigt et adaptation thérapeutique immédiate pour ramener rapidement la glycémie dans la fourchette des valeurs souhaitées (voir chapitre 25).

Carnet de surveillance

Le **carnet** de surveillance diabétique permet la « double lecture » (horizontale et verticale) nécessaire pour pratiquer la « double adaptation des doses » (rétrospective et immédiate).

Il facilite la discussion rétrospective avec le médecin. Son statut a néanmoins changé avec le développement de l'éducation thérapeutique. D'un carnet de surveillance à l'usage du médecin, il est devenu un journal de bord à l'usage du diabétique. Un diabétique bien équilibré ($HbA_{1c} \leq 7\%$) n'est pas obligé de tenir un carnet s'il estime que cela ne lui est pas utile personnellement.

L'existence de lipohypertrophies

Les lipohypertrophies doivent être recherchées systématiquement au niveau des bras et des cuisses, par l'inspection et la palpation. Parfois très importantes, elles perturbent la résorption de l'insuline, amenant souvent à utiliser des doses fortes d'insuline. Plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation entre le mauvais équilibre du diabète et la présence de lipohypertrophies. Il est donc important de maintenir l'éducation des patients sur les variations des points d'injection, même s'il est aujourd'hui conseillé de garder les mêmes territoires aux mêmes heures d'injection (par exemple : le ventre le matin, car la résorption accélérée de l'insuline rapide permettrait de mieux contrôler le pic hyperglycémique suivant le petit-déjeuner, les bras le midi en raison de leur commodité et les cuisses le soir pour assurer une résorption plus lente des insulines retard).

La peur panique de l'hypoglycémie

La survenue d'hypoglycémies est évidemment une limite importante du traitement conventionnel par insuline. Néanmoins, la plupart des diabétiques tolèrent fort bien les hypoglycémies, et parfois même trop bien, quand ils n'en perçoivent plus les symptômes d'alerte et ont tendance à faire des hypoglycémies sévères répétées dont ils sous-estiment la gravité.

Au contraire, un petit nombre de diabétiques (5 à 10 %) présentent une peur panique de l'hypoglycémie avec une sensation de malaise dès que la glycémie atteint 1,20 g/l, voire plus, entraînant des resucrages intempestifs.

Le malade affirme ne pas supporter l'hypoglycémie pour des raisons variables :

- sensation de mort imminente au cours de l'hypoglycémie ;
- peur insupportable de perdre le contrôle de soi ;
- migraines atroces et prolongées ;
- accès mélancolique avec idées suicidaires ;
- peur de mourir dans la nuit, en particulier chez les personnes vivant seules ;
- peur de perdre leur anonymat en public et particulièrement dans les transports, notamment chez les personnes à tendance phobique...

Finalement, ces malades préfèrent « tout plutôt que l'hypoglycémie ». Ils en font d'ailleurs très peu, assurant une hyperglycémie permanente dont témoigne l'HbA1c souvent à 9 ou 10, voire 11 %. L'amélioration de cette peur de l'hypoglycémie peut passer par un soutien psychologique ou une psychothérapie. Dans certains cas, un traitement par bêta-bloquants nous a semblé efficace en diminuant les symptômes adrénergiques de l'hypoglycémie et les céphalées. De même, un traitement par pompe à insuline peut être essayé dans le but de diminuer la brutalité des hypoglycémies, mais il n'est pas toujours accepté, en particulier chez les patients qui associent à cette peur panique de l'hypoglycémie une pseudo-acceptation de la maladie.

La cinquième cause de mauvais équilibre persistant du diabète est la peur phobique de la prise de poids chez des adolescentes ou des jeunes femmes

Elles maintiennent leur poids idéal grâce à une sous-insulinisation délibérée, parfois même en sautant carrément des injections d'insuline (avec des HbA1c très élevées dépassant 11 %). Cette sous-insulinisation est souvent utilisée pour « compenser » les excès alimentaires dus à des troubles du comportement alimentaire, allant du grignotage à la boulimie en passant par les compulsions. Les poussées hyperglycémiques sont alors responsables de « cures de diurèse » osmotique entraînée par la glycosurie massive, évitant le recours aux laxatifs ou aux vomissements provoqués.

Volontiers transitoires chez les adolescentes, ces troubles peuvent se poursuivre chez des adultes.

On retrouve souvent chez ces jeunes femmes des troubles de la relation mère-fille, caractérisés par un défaut d'autonomisation. Faute d'avoir pu réaliser dans la petite enfance le deuil maternel (« *Ma mère n'est pas parfaite, mais je l'aime quand même !* »), elles oscillent entre la passion fusionnelle et la haine « mortelle ».

Ces jeunes femmes, adolescentes prolongées, à la fois narcissiques et ayant une faible estime de soi, développent un culte quasi fanatique de la perfection, source d'échecs répétés. Leur quête du corps linéaire les amène à traquer la moindre rondeur jusqu'à devenir dysmorphophobiques. Ayant souvent une vision radicale des « choses de la vie » avec un clivage manichéen en « noir et blanc », elles expriment souvent une recherche de sensations fortes, les

amenant parfois à une attitude de défi face au diabète et à ses complications : « J'ai enfin l'impression de vivre ! », déclarait une jeune femme boulimique dont les complications du diabète l'amenèrent à la cécité. Il est d'ailleurs remarquable que les troubles du comportement alimentaire cessent lorsque le corps est victime de blessures majeures (cécité, greffe de rein, amputation de pied ou de jambe...) ou lorsque la sensation de vide intérieur se trouve transitoirement comblée par l'existence d'une grossesse.

Ces troubles du comportement alimentaire et cette manipulation de l'insuline sont le plus souvent cachés au médecin et doivent donc être systématiquement recherchés, avec compréhension et empathie pour la souffrance dont ils témoignent.

Une prise en charge rapprochée avec des consultations médicales et paramédicales alternées peut être utile. Le plus souvent, il faut obtenir la collaboration d'un psychiatre.

Le trouble psychologique le plus fréquent à l'origine du mauvais équilibre du diabète est la pseudo-acceptation de la maladie

Véritable « refus conscient d'être diabétique », elle se manifeste pleinement chez 25 % des diabétiques environ. Les comportements liés aux phases d'acceptation d'une maladie figurent dans le [tableau 16.1](#).

Tableau 16.1

Comportements liés aux phases d'acceptation d'une maladie*

Stades	Patient	Exemple	Comportement habituel du praticien	Attitude adéquate
Choc	Surpris à l'angoisse	« <i>Je ne réalise pas très bien</i> »	Donne un maximum d'instructions	Soutenir/aider le patient à se retrouver
Dénégation	Détaché, banalise	« <i>Il y a des maladies plus graves</i> »	Persuasif	Instaurer un climat de confiance, chercher en quoi le patient se sent menacé
Révolte	Agressif, revendicatif	« <i>C'est la faute de si...</i> »	Se sent attaqué, juge le patient caractériel	Chercher l'objet de sa révolte
Marchandage	Plus collaborant, manipulateur	« <i>Je n'accepterai pas une 2^e injection</i> »	Irrité, remis en question	Négocier sur des points secondaires
Dépression	Triste, méditatif	« <i>Je réalise que je me suis servi de mon diabète pour...</i> »	Peu attentif	Renforcer l'écoute active, susciter un projet d'avenir

Tableau 16.1**Comportements liés aux phases d'acceptation d'une maladie* (suite)**

Stades	Patient	Exemple	Comportement habituel du praticien	Attitude adéquate
Acceptation	Tranquille, collaborant	<i>« Je vis avec et non pas malgré mon diabète »</i>	Gratifié	Renforcer la formation personnalisée du patient
Résignation	Passif, docile	<i>« Je m'en remets à vous docteur »</i>	Dévoué	Éviter la chronicisation iatrogène
Pseudo-acceptation	Refuse consciemment de se sentir malade	<i>« Je refuse d'être un handicapé »</i>	Impuissant, menaçant	Tenter de rejoindre le niveau émotionnel

*D'après A. Lacroix, psychologue. Division d'enseignement pour les maladies chroniques. Pr J.-P. Assal. Hôpital cantonal universitaire, Genève.

La pseudo-acceptation se caractérise par un clivage durable du malade entre le « moi diabétique » et le « moi non diabétique », le « moi diabétique » étant réduit au strict temps nécessaire pour réaliser les contraintes minimales, le plus souvent une ou deux injections avec refus de la troisième injection et des autocontrôles glycémiques.

Les patients en pseudo-acceptation évitent également l'hypoglycémie, moins en raison de son désagrément symptomatique qu'à cause du rappel inopportun du diabète qu'elle impose. De même, voulant oublier le diabète, ou en tout cas ne rien lui concéder, ils oublient souvent d'avoir du sucre dans la poche ! En fait, cette pseudo-acceptation témoigne de la peur de perdre leur identité en étant « transformés en diabétiques » : *« Lorsque le diabète est apparu, je me suis dit : "Très bien ! Je ferai mes piqûres, mais cela ne changera rien à ma vie !" »* Un autre malade déclarait : *« Je ne veux pas avoir deux cartes d'identité ! »* Et un autre : *« Être diabétique, c'est vivre avec son double ! »* En effet, ces malades pensent que le diabète, parfois assimilé à une tare, ne peut que les dévaloriser aux yeux des autres, y compris parfois aux yeux de leurs proches, voire parfois de leur conjoint. En réalité, ils prêtent souvent aux autres les préjugés négatifs qu'ils ont eux-mêmes sur les patients diabétiques. Chez les jeunes diabétiques, on retrouve souvent la formulation d'une peur de perdre leurs amis si ceux-ci venaient à apprendre leur maladie. Dans deux tiers des cas environ, les malades présentant une pseudo-acceptation vivent leur diabète clandestinement au travail, alors que seulement 10 % environ des diabétiques prétendant avoir une bonne acceptation de la maladie cachent leur diabète à leur entourage professionnel.

Les diabétiques en pseudo-acceptation justifient habituellement leur attitude par une certaine pudeur et en tout cas un refus de l'exhibition. Ils tirent argument d'une prétendue incompréhension de la maladie diabétique par leur entourage social ou familial. Ils affirment volontiers une force de caractère particulière se traduisant notamment par une activité intense, parfois même dangereuse sur le plan médical quand elle se fait sans règles de sécurité

diabétologique. Il s'agit alors véritablement de conduites à risque lors d'activités professionnelles ou sportives telles que le motocross, la plongée sous-marine, les sports de combat. Cette suractivité apparaît comme une forme de compensation visant à vérifier de façon répétée le triomphe du « moi non diabétique » : *« Il faut bien que nous en fassions plus que les autres pour que nous soyons comme les autres ! »*, commentait un malade âgé de la cinquantaine, passionné de moto et d'escalade.

Finalement, la pseudo-acceptation est une façon pour le malade d'éviter la dépression que provoquerait selon lui l'acceptation des contraintes, vécues comme une véritable capitulation devant la maladie chronique. Il ne paraît pas parfaitement approprié de parler ici de déni, dans la mesure où ces patients sont souvent tout à fait conscients du risque qu'ils prennent pour l'avenir. Ils affirment même parfois qu'ils se supprimeront si les complications deviennent trop graves et si le diabète prend sa revanche : *« Du moins, ajoutent-ils, j'aurais profité de la vie ! »*

On conçoit que cette attitude de pseudo-acceptation soit renforcée par des contre-attitudes sociales fréquentes : surprotection de la famille, compassion ou sollicitude excessive des amis, discrimination sociale, en particulier au travail ou dans le sport.

Face à de tels malades, le discours médical lui-même est souvent en défaut.

On peut noter quatre types d'attitudes inadaptées :

- **la « dramatisation » et le jugement moralisateur** : menacer le malade des complications risque de renforcer la politique de l'autruche. Le médecin peut alors malgré lui être responsable de la fuite des patients chez un confrère moins exigeant qui se contentera de renouveler son ordonnance ;
- **la « banalisation »** : banaliser les contraintes, loin d'aider à leur acceptation, peut renforcer leur refus. Affirmer sans autre précision « qu'un diabétique peut et doit vivre normalement » peut déboucher sur des conduites « provocatrices », notamment sur le plan alimentaire... ;
- **la « promesse de la guérison »** : répondre à la pseudo-acceptation du malade à la recherche d'une guérison définitive par une escalade technologique (pompe implantable, voire greffe de pancréas isolée) peut être suivi de graves désillusions ;
- **la « résignation »** : à l'opposé, le diabétologue peut à son tour se résigner face à ce qu'il perçoit comme un blocage, qu'il s'agisse d'une résignation agacée avec un malade qui accepte toutes les propositions thérapeutiques lors de la consultation et n'en applique aucune dès qu'il en est sorti ou d'une résignation complaisante avec un malade sympathique communiquant aisément sur les sujets autres que sa maladie...

Au contraire, il paraît essentiel de faire prendre conscience au malade de son attitude de pseudo-acceptation, de l'aider à en rechercher les fondements, notamment dans son vécu avant la maladie (existence de deuils non faits ?), dans ses réactions et celles de son entourage lors de la découverte du diabète. Une telle prise de conscience peut parfois suffire pour proposer des contrats partiels portant sur des changements de comportement. Cependant, des remaniements plus importants de la personnalité peuvent déclencher des réactions dépressives nécessitant l'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre, bien que la

prise en charge psychologique de ces patients relève dans l'immense majorité des cas entièrement de la responsabilité du médecin traitant lui-même.

Reste un groupe de patients diabétiques insulino-dépendants (environ 20 %) ayant du mal à accepter quotidiennement les contraintes du traitement

Certains ne supportent pas les contraintes diététiques, d'autres ne tolèrent pas la répétition des autocontrôles.

Souvent, ces patients n'observent scrupuleusement leur traitement que pendant quelques semaines, puis abandonnent leurs efforts à l'occasion d'un incident quelconque de la vie quotidienne et concluent eux-mêmes : « Je n'y arrive pas ! » Les raisons de ces difficultés sont multiples : manque de confiance en soi, tendance dépressive, dépendance vis-à-vis des autres (« locus de contrôle externe »), difficultés de programmation des activités de la journée et de projection dans l'avenir, fatalisme... Ces patients peuvent être aidés par une prise en charge rapprochée avec des consultations tous les mois, alternant des consultations infirmières spécialisées et des consultations médicales, avec élaboration, lors des consultations, de contrats portant sur des comportements précis.

Annoncer un diabète insulino-dépendant

Vous annoncez à une jeune femme de 24 ans, au lendemain d'un coma acido-cétosique, qu'elle est diabétique et qu'elle devra faire des piqûres toute sa vie. Elle répond qu'elle pense que son diabète est différent de celui des autres, car il a une origine psychologique et elle est convaincue qu'elle va pouvoir guérir et éviter les piqûres.

Choisissez l'une des cinq réponses suivantes, en sachant que les premières paroles sont très importantes, ayant souvent des conséquences à long terme sur l'acceptation de la maladie. Elles restent souvent gravées dans la mémoire !

- « Tous les malades pensent comme vous, que le diabète a une origine psychologique, mais, en réalité, votre pancréas ne sécrète plus d'insuline et il faut remplacer la sécrétion d'insuline normale par les injections. Vous verrez, ce n'est pas difficile, même les enfants se piquent plusieurs fois par jour sans problème. »
- « Vous ne pouvez pas vivre sans piqûre d'insuline. Si vous ne faites pas les injections quotidiennes, vous ferez un nouveau coma diabétique. Nous allons vous apprendre à faire les injections. Ce n'est pas difficile. Tout se passera bien. »
- « Votre problème psychologique n'est pas la cause de votre maladie. Vous avez une maladie du pancréas. Tout se passe comme si les cellules du pancréas qui sécrètent de l'insuline étaient devenues étrangères à votre organisme et avaient été rejetées. Il ne doit plus en rester qu'environ 10 %. Nous allons essayer de les préserver grâce à un traitement par pompe à insuline. Nous aurons ainsi une chance sur deux d'obtenir une rémission et de pouvoir traiter, au moins pour un temps, votre diabète par des comprimés. Mais si

les glycémies s'élèvent à nouveau, il faudra impérativement que vous fassiez deux ou trois injections par jour. Vous verrez, ce n'est pas si dramatique. »

- « Vous avez eu des soucis importants... Qu'est-ce qui vous est arrivé ?... Vous pensez que ces soucis ont pu déclencher la maladie... L'idée de vous piquer tous les jours vous paraît insupportable... C'est comme si le ciel vous tombait sur la tête !... Votre pancréas ne sécrète plus ou presque plus d'insuline. On ne peut pas remplacer la sécrétion d'insuline par des comprimés. Il faut faire des injections avant chaque repas. Nous allons vous apprendre à les faire. »
- « Votre pancréas est détruit ou, plus exactement, les cellules du pancréas qui sécrètent l'insuline sont détruites. Pour le moment, on ne sait pas le remplacer et c'est pourquoi vous serez obligée de faire des piqûres d'insuline. Vous verrez, ce n'est pas difficile, et puis, dans 10 ans, on fera très sûrement des greffes qui permettront de guérir le diabète ou bien il y aura un pancréas artificiel. Allez courage ! »

Commentaires

- La première réponse vise à banaliser le discours de la malade (« Tous les malades pensent comme vous ») et à minimiser les contraintes du traitement à vie (« même les enfants »). Elle n'invite pas la malade à faire part de ses difficultés psychologiques et à exprimer son angoisse.
- La deuxième réponse, en ajoutant la menace du « coma », suscite la peur de la mort (« dramatisation ») !
- La troisième réponse place le médecin sur le terrain de la connaissance scientifique, qui ne permet pas l'échange avec le malade. Le traitement par pompe est d'ailleurs un bon moyen pour le médecin de « garder le pouvoir » ! L'induction d'une rémission de l'insulinothérapie avec prescription d'hypoglycémifiants oraux risque de susciter l'espoir d'une guérison et de déclencher un « syndrome de Damoclès ».
- La quatrième réponse reformule ce que dit la malade, lui montrant que le médecin l'a entendue et est disposé à entendre la nature des problèmes psychologiques qu'elle a évoqués. Elle explicite l'angoisse importante sous-jacente à l'affirmation de la malade et lui permet de l'exprimer si elle le souhaite. Mais elle n'ouvre pas la porte à de faux espoirs de guérison.
- La dernière réponse cherche à gommer l'angoisse, provoquée par l'incurabilité de la maladie, par la promesse d'une guérison prochaine rendue possible par les progrès scientifiques. Un certain nombre de malades risquent de « se cristalliser » sur cette attitude, refusant la prise en charge quotidienne réelle de leur maladie en attendant la greffe !

La psychologie du diabétique

- « Dans mon adolescence, le diabète a eu un retentissement considérable sur ma psychologie. J'avais honte et je le dissimulais. Honte de l'attention particulière que je devais porter à ma personne et à des choses auxquelles les autres ne prêtaient aucune attention, comme l'heure des repas et la quantité des féculents ou de sucre qu'ils contenaient. Je rusais avec ma maladie et avec la vie même, pour avoir l'air d'être comme tout le monde. »
- « Obnubilé par le souci de pouvoir faire semblant de vivre comme tout le monde, le jeune diabétique, ou le diabétique honteux, a du mal à imposer sa différence face aux autres. Il prend alors des risques pour son présent, mais surtout son avenir. La psychologie du diabétique, c'est essentiellement cela : cette difficulté à oser s'affirmer différent, alors que, pour l'essentiel, cette différence est presque imperceptible. »

Extrait de l'ouvrage de Philippe Barrier : Comment vit-on avec le diabète (Paris : Frison-Roche, coll. « Guides blancs » ; 2000)

Pour en savoir plus

- Assal JP, Gerber P, Lacroix A. L'éducation et la formation des patients dans le contrôle de leur diabète. In: Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P, editors. *Traité de diabétologie*. Paris: Éditions Pradel; 1990. p. 644-56.
- Barrier P. Échecs du traitement du diabète de type 1 : vécu du diabétique insulinodépendant et causes de l'échec thérapeutique. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Colas C, Selam JL, Slama G. Instabilité du diabète et troubles du comportement alimentaire. *Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Paris: Flammarion; 1995. p. 271-86.
- Grimaldi A, Sachon C, Hartemann A. Échecs du traitement du diabète de type 1 : point de vue du diabétologue. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Grimaldi A, Sachon C, Bensaid A, Casanova S. Fear of hypoglycaemia and/or pseudo-acceptance : what are the obstacles to control of insulin-dependent diabetes in the adult? *Practical Medicine. Diabete Metab* 1995;21(1):65-8.
- Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes : comprendre pour traiter. Paris: Éditions médicales internationales; 1995. p. 129-36.
- Lacroix A. Échecs du traitement du diabète de type 1 : point de vue du psychologue. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.

Les urgences métaboliques diabétiques avant l'hospitalisation et au service des urgences

- › Le coma acidocétosique peut être révélateur du diabète insulino-dépendant. Chez un diabétique bien éduqué, il ne doit plus s'observer. Une « gastro-entérite » chez un diabétique insulino-dépendant est jusqu'à preuve du contraire une cétose débutante !
- › Le coma hyperosmolaire est de pronostic grave en raison du terrain sur lequel il s'observe. Dans l'immense majorité des cas, il pourrait être évité par une simple surveillance de la glycémie capillaire, de la glycosurie et de la diurèse.
- › L'acidose lactique secondaire aux biguanides est exceptionnelle. Son existence même est aujourd'hui discutée. Toutefois, sa gravité impose le respect strict des contre-indications légales des biguanides, essentiellement le risque d'insuffisance rénale sévère.

Le coma hyperosmolaire

Il réalise une déshydratation massive intra- et extracellulaire dont le traitement nécessitera la perfusion de 6 à 10 l en 24 h. Il entraîne le décès dans 15 à 20 % des cas et pourtant, il pourrait toujours être prévenu !

Ce que doit savoir (et faire) le médecin traitant devant un coma hyperosmolaire

Ce coma avec déshydratation massive met plusieurs jours à s'installer

Dans tous les cas, il peut être prévenu à la phase initiale associant hyperglycémie et hyponatrémie, c'est-à-dire à un stade où l'osmolarité est encore normale ou peu élevée. Il suffit alors d'instaurer une hydratation par des boissons abondantes et une insulinothérapie sous-cutanée à faibles doses, en assurant parallèlement une surveillance quotidienne, voire pluriquotidienne.

La physiopathologie

La physiopathologie de ce coma permet de comprendre son auto-aggravation. Une infection, ou une diarrhée, ou une prise de corticoïdes sont responsables d'une hyperglycémie avec apparition d'une polyurie. Mais le malade qui perçoit mal la soif (vieillard) ou ne peut l'assouvir (déficit neurologique) boit

insuffisamment. Une déshydratation extracellulaire se développe avec hypotension artérielle et insuffisance rénale fonctionnelle.

Dans un premier temps, l'hyperglycémie est responsable d'une hyperosmolarité extracellulaire entraînant une sortie d'eau et de potassium du secteur cellulaire. L'ionogramme sanguin révèle alors l'association à l'hyperglycémie d'une hyponatrémie et d'une hyperkaliémie, l'osmolarité est encore normale. Puis, lorsque s'installe l'insuffisance rénale fonctionnelle, la polyurie n'est plus vraiment osmotique, la natriurèse diminue, la natrémie commence à s'élever. À l'hyperglycémie s'associe une natrémie normale ou élevée. On obtient alors une forte hyperosmolarité avec déshydratation intracellulaire responsable de troubles de conscience. L'osmolarité peut être calculée par la formule :

$$\text{Osmolarité} = (\text{Na} + 13) \times 2 + \text{glycémie (mmol/l)}$$

(normale : 310 mosm/l).

Par convention, on parle de coma hyperosmolaire lorsque l'osmolarité calculée dépasse 350 mosm/l.

Comment expliquer le retard habituel du diagnostic ?

Comment l'expliquer en effet, alors qu'il faut plusieurs jours d'hyperglycémie et de polyurie pour que s'installe le coma hyperosmolaire ?

Par plusieurs raisons :

- Il s'agit souvent d'un diabète considéré jusque-là comme peu important (le plus souvent traité par antidiabétiques oraux, parfois uniquement par règles diététiques), et même une fois sur deux, le diabète est totalement méconnu.
- **Le terrain électif est le vieillard**, percevant mal la soif ou ayant du mal à l'exprimer en raison de troubles neurologiques (hémiplégie, démence...). Signalons toutefois une forme de coma hyperosmolaire particulier, observée volontiers chez les sujets antillais adultes jeunes, consommateurs de grandes quantités de boissons sucrées (sodas, jus de fruits...).
- L'attention est attirée par la **cause déclenchante** (accident vasculaire cérébral, pneumonie ou toute infection, diarrhée, maladie de Horton, etc.).

L'absence de diabète connu chez une personne âgée n'est donc en aucune façon une garantie contre la survenue d'un coma hyperosmolaire.

Il est donc essentiel de penser systématiquement à la possibilité d'un coma hyperosmolaire, en particulier chez une personne âgée soumise à des traitements corticoïdes ou diurétiques

Une surveillance systématique de la glycémie, de la glycosurie et du bilan hydrique est nécessaire et suffisante pour éviter le coma hyperosmolaire.

Ce que doit savoir (et faire) l'interne aux services des urgences devant un coma hyperosmolaire

Le diagnostic repose sur le calcul de l'osmolarité

Une natrémie « normale » à 140 mEq/l n'est pas normale si la glycémie concomitante est à 8 g/l (44 mmol/l !). La présence d'une cétonurie à 1 ou 2 croix

n'élimine pas le diagnostic de coma hyperosmolaire. Il peut en effet s'agir d'une cétonurie de jeûne et la réserve alcaline peut être modérément abaissée en raison d'une discrète acidose métabolique. Le diagnostic d'acidocétose ne serait pas catastrophique s'il n'entraînait pas une sous-évaluation des besoins hydriques. L'important est donc de diagnostiquer l'hyperosmolarité et de prévoir des perfusions allant de 6 à 10 l/24 h, avec les deux premiers litres passant en 2 h.

Les deux premiers litres

Ils doivent être apportés par du sérum physiologique iso-osmotique (NaCl à 9 g/l), quelle que soit la valeur initiale de la natrémie, car, de toute façon, il existe un déficit sodique global, et le sérum physiologique (contrairement au sérum glucosé) est un soluté de remplissage efficace permettant d'éviter le choc hémodynamique.

La diurèse

Un des éléments essentiels de la surveillance est la diurèse, car si le malade n'urine pas malgré une réhydratation intensive, il faut disposer d'une mesure de la pression veineuse centrale et donc transférer le malade en service de réanimation.

Traiter non seulement la déshydratation mais aussi la cause déclenchante

Il faut aussi le plus souvent prescrire une antibiothérapie à large spectre après avoir réalisé des prélèvements locaux et des hémocultures.

Principales causes déclenchantes du coma hyperosmolaire

- Infection (pulmonaire, urinaire, sepsis...).
- Diarrhée, vomissements.
- Trouble neurologique cérébral.
- Infarctus du myocarde.
- Infarctus mésentérique.
- Pancréatite aiguë.
- Occlusion digestive.
- Traitement par :
 - diurétiques ;
 - corticoïdes.
- Nutrition entérale ou parentérale mal conduite.
- **Et dans tous les cas, défaut de surveillance :**
 - de la diurèse ;
 - du bilan hydrique ;
 - de la glycémie capillaire au bout du doigt ;
 - du ionogramme sanguin.

L'élément thérapeutique peut-être le plus important et pourtant le plus mal compris, et donc le plus souvent mal réalisé, est la prévention des complications secondaires de la déshydratation massive et de l'alitement

Ce sont en effet ces complications qui font la gravité pronostique du coma hyperosmolaire, entraînant le décès dans 15 à 20 % des cas. Le plus souvent en effet, le malade décède avec un ionogramme sanguin et une glycémie normalisés, mais victime de dénutrition, d'escarres, de thrombose, d'abcès du poumon, de parotidite suppurée.

Il faut donc dès le début de la prise en charge prévenir :

- *les thromboses veineuses et artérielles* par une héparinothérapie ;
- *l'obstruction bronchique* par l'humidification par aérosol, puis, dès que cela sera possible, grâce à une kinésithérapie ;
- *la parotidite suppurée* par des soins buccaux pluriquotidiens ;
- *les infections oculaires* par l'instillation régulière de collyres ;
- *les escarres* par la mise du malade sur lit fluidisé...

Schéma de protocole de traitement du coma hyperosmolaire

- **Réhydratation** : 6 à 10 l sur 24 h dont la moitié sur 8 h (3 à 6 l)
 - la première heure : 1 l ;
 - de 1 à 4 h : 2 à 3 l ;
 - de 4 à 24 h : 4 à 6 l.
- **Sérum physiologique** à 9 ‰ pour les deux ou trois premiers litres, puis glucosé à 5 % + 4 g NaCl/l ou sérum physiologique à 4,5 ‰ ultérieurement. Si hypotension : substituts du plasma.
- **Chlorure de potassium**, à partir du troisième litre de perfusion et après résultat du ionogramme sanguin (sauf si oligo-anurie).
- **Insulinothérapie** : insuline rapide ou analogue rapide à la seringue électrique : 2 à 3 unités par heure. Maintenir la glycémie sur les 12 premières heures supérieure à 2,50 g/l (13,75 mmol). Relais par insuline sous-cutanée à la reprise de l'alimentation orale et correction de la déshydratation.
- **Si besoin, antibiotiques, après hémocultures.**
- **Héparinothérapie préventive de bas poids moléculaire** à doses préventives.
- **Humidification bronchique**, aspiration pharyngée, soins de la cavité buccale.
- **Protection des conjonctives** : collyre antiseptique, sérum physiologique.
- Lit fluidisé, soins anti-escarres.
- **Surveillance** :
 - toutes les heures : conscience, pouls, TA, diurèse, glycémie capillaire ;
 - toutes les 4 h : ionogramme sanguin, ECG, glycémie.

Se préoccuper seulement de la glycémie et du ionogramme sanguin serait ne pas comprendre la gravité d'une déshydratation aussi importante chez un vieillard.

Le coma acidocétosique

Il complique ou révèle essentiellement le diabète insulino-dépendant, mais dans 10 à 15 % des cas, il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant en situation de stress biologique (hypersécrétion de catécholamines et de glucagon due à une infection sévère, ou à un accident cardiovasculaire, ou encore à une intervention chirurgicale). Son traitement repose sur l'hydratation et l'insulinothérapie en urgence. Un diabétique insulino-dépendant bien éduqué ne doit pas faire de coma acidocétosique.

Ce que doit savoir (et faire) le médecin traitant devant un coma acidocétosique

La symptomatologie de l'acidocétose peut être trompeuse...

... surtout lorsqu'elle révèle le diabète insulino-dépendant.

Elle peut prendre la forme d'un syndrome abdominal avec douleurs, vomissements, surtout chez l'enfant et l'adolescent. On ne devrait pas parler de « gastro-entérite » chez un diabétique insulino-dépendant sans avoir recherché préalablement une cétonurie ou une cétonémie.

Le tableau peut être d'allure respiratoire avec une hyperpnée due à l'acidose métabolique.

Enfin, parfois le malade se plaint d'asthénie intense, de crampes et de troubles de la vue (ces troubles de la vue transitoires sont dus à un défaut d'accommodation provoqué par l'hyperglycémie et non à une rétinopathie).

Il faut savoir rechercher des causes masquées :

- **une infection** pas toujours évidente et parfois apyrétique (il peut s'agir d'une pyélonéphrite ou d'un simple abcès dentaire) ;
- **un accident cardiovasculaire**, en se rappelant que l'infarctus du myocarde est très souvent indolore chez le diabétique ;
- **une panne de pompe portable à insuline** (certaines pannes, telles que la sortie du cathéter du tissu sous-cutané ou par la perforation d'un cathéter, ne provoquent aucune alarme ; une panne de pompe expose rapidement à la cétose en raison de l'absence de réserve sous-cutanée d'insuline).

Quand faut-il rechercher une cétonurie/cétonémie chez un diabétique insulino-dépendant (bandelette urinaire Kéto-Diastix® ou Kéto-Diabur Test®/lecteur d'acétonémie Optium Xceed® ou Glucofix®) ?

En cas :

- d'hyperglycémie capillaire > 3 g/l ;
- de douleur abdominale ;
- de vomissements ;

- de crampes musculaires ;
- d'infection aiguë ;
- de perte pondérale rapide ;
- de panne de pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline.

Dans tous les cas, lorsque la glycémie est supérieure à 3 g/l ou lorsqu'il existe des symptômes évocateurs (nausées, douleurs abdominales, vomissements, crampes, soif...), il est indispensable de rechercher une cétonurie ou une cétonémie.

Il importe de ne pas reproduire l'erreur habituellement commise par le malade lui-même

Il ne faut pas tenir le raisonnement erroné suivant : « J'ai une angine ou une grippe, donc je mange moins, donc je risque l'hypoglycémie, donc je diminue mes doses d'insuline... » Ainsi, se développe une cétose, qui provoque des nausées. En conséquence, le malade mange encore moins et finit par ne plus manger... Par peur du coma hypoglycémique, il arrête même complètement l'insuline et arrive à l'hôpital dans un coma acidocétosique sévère comportant un risque vital.

La réponse correcte est la suivante :

À retenir

Dans toute situation de stress, le diabétique doit faire ses injections d'insuline lente ou semi-lente (« basale ») comme à l'accoutumée + surveiller les glycémies capillaires et la cétonurie/cétonémie de façon rapprochée, par exemple toutes les 3 h, et injecter des suppléments d'insuline rapide ou, mieux, d'analogues rapides (Humalog®, NovoRapid® ou Apidra®), à la demande, en fonction des résultats (par exemple : 4 à 5 unités d'insuline rapide ou analogue si la glycémie est supérieure à 2,5 g/l avec 1 croix de cétonurie ou cétonémie entre 0,5 et 1,5 ; 8 ou 10 unités s'il existe 2 ou 3 croix de cétonurie ou entre 1,5 et 3 d'acétonémie).

Dans les situations de stress biologique, ce qui est important pour décider des doses d'insuline à injecter, ce sont les résultats de la glycémie et de la cétonurie/cétonémie et non ce que mange le malade.

Cependant, si le malade ne peut rien avaler en raison de vomissements subinterruptions, il est impératif de l'hospitaliser d'urgence pour mise en place d'une perfusion intraveineuse.

Dans tous les cas, il ne faut jamais arrêter l'insulinothérapie (ne pas oublier qu'un sujet normal à jeun a encore une insulinosécrétion basale continue après plusieurs jours de jeûne).

Dans de vieux traités de médecine, on retrouve un autre type de recommandation également erronée : « Que faire lorsqu'un diabétique insulino-dépendant a la grippe ? Réponse : si le malade ne s'alimente pas, lui recommander la prise de jus de fruits ou d'eau sucrée, mais surtout ne pas changer la dose d'insuline, car la grippe passera ! »... Mais la grippe peut augmenter de façon importante les besoins en insuline !

Comprendre l'erreur habituelle de raisonnement des diabétiques aboutissant à l'acidocétose sévère

Le diabétique insulino-dépendant est habitué à raisonner en fonction de l'hypoglycémie. L'expérience quotidienne lui a appris à ses dépens que s'il injecte sa dose d'insuline habituelle tout en mangeant moins, il aura une hypoglycémie. Survient une infection (angine, bronchite, pneumonie...). Le malade n'a pas faim et mange moins. En conséquence, il diminue sa dose d'insuline, alors même que l'infection entraîne le plus souvent une augmentation importante des besoins en insuline.

Apparaissent alors une hyperglycémie et une cétose, responsables de nausées. Le malade mange encore moins. Très « logiquement », il diminue encore son insuline et a parfois tellement peur de l'hypoglycémie qu'il absorbe une quantité importante de jus de fruits sucrés... jusqu'à l'arrivée à l'hôpital, en coma acidocétosique.

Ce que doit savoir (et faire) l'interne de garde au service des urgences devant un coma acidocétosique

Le premier traitement de l'acidocétose est l'hydratation

Elle se pratique avec environ 6 l en 24 h, dont la moitié doit passer dans les six premières heures (1 l en 1 h, 1 l en 2 h, puis 1 l en 3 h).

Le traitement de l'acidose est l'insulinothérapie

On n'a pas recours à la perfusion de bicarbonate. La perfusion de bicarbonate iso-osmotique à 14 % n'est utile que lorsque le pH est inférieur à 7 pour éviter un collapsus irréversible.

Ne jamais perfuser de liquide hypo-osmolaire

Ce liquide (glucosé à 2,5 %) favorise la survenue d'un œdème cérébral. Ne jamais perfuser de liquide hyperosmolaire (bicarbonate molaire à 84 % ou semi-molaire à 42 % qui entraîne des mouvements hydro-électrolytiques brutaux et dangereux).

Un point essentiel de la surveillance concerne la kaliémie

Le but du traitement est de maintenir une kaliémie normale et non de restaurer le déficit potassique global. Il faut apporter dans les perfusions du chlorure de potassium dès que la kaliémie atteint 4 mEq/l, sans attendre l'installation de l'hypokaliémie. Faute de sa prévention, celle-ci serait en effet inévitable en raison de la persistance de la diurèse osmotique et de l'entrée du potassium dans les cellules induites par le traitement (correction de l'acidose, insulinothérapie).

L'insuline

Elle peut être administrée à la seringue électrique ou en bolus horaire intraveineux. Dans tous les cas, y compris lorsqu'on utilise la seringue électrique, la surveillance de la glycémie capillaire et de la cétonurie doit être horaire.

Le traitement de la cause déclenchante est impératif

Une antibiothérapie s'impose au moindre doute de cause infectieuse sans tenir compte de la numération-formule sanguine et de la température initiale.

Veiller à la simplicité des prescriptions

Il est nécessaire de veiller aussi à leur parfaite compréhension par l'équipe soignante. Il n'y a pas lieu de perfuser du phosphore ou du magnésium ni de se préoccuper d'une hyperamylasémie asymptomatique, moyennant quoi le pronostic est bon, avec un taux de décès inférieur à 5 %.

Protocole de traitement de l'acidocétose diabétique sévère

Insulinothérapie

- à la pompe intraveineuse ;
- ou en bolus horaire intraveineux (10 unités par heure).

Lors de la disparition de la cétose, on passe à :

- 3–4 unités par heure à la pompe ;
- ou bien aux injections sous-cutanées toutes les 3 h, en fonction de la glycémie capillaire (après avoir fait une dernière injection intraveineuse de 10 unités en même temps que l'injection sous-cutanée, pour éviter tout hiatus insulinémique).

Réhydratation hydro-électrolytique

- 1 l en 1 h.
- 1 l en 2 h.
- 1 l en 3 h.
- 1 l toutes les 4 h.

On commence par :

- 500 ml ou 1 l de bicarbonate iso-osmotique à 14 ‰ en cas d'acidocétose sévère ($\text{pH} \leq 7$) ;
- puis 1 à 2 l de sérum physiologique à 9 ‰ ;
- puis du glucosé isotonique avec 4 g de NaCl et 4 g de KCl par litre.

Le potassium est en général apporté à partir du troisième litre, après contrôle du ionogramme sanguin et de l'ECG et en surveillant la diurèse. La dose de potassium est adaptée en fonction des ionogrammes sanguins toutes les 4 h. On ne doit pas en général dépasser 2 g de KCl en 1 h.

Si besoin, antibiothérapie IV après hémocultures et prélèvements locaux

L'isolement du germe permettant une antibiothérapie spécifique (Augmentin® ou céphalosporine de troisième génération, ou Tienam®, ou association érythromycine + amoxicilline).

La posologie des antibiotiques doit être adaptée en tenant compte de l'insuffisance rénale fonctionnelle habituelle.

Si besoin, héparine de bas poids moléculaire à doses préventives

Surveillance

- Toutes les heures : conscience, fréquence respiratoire, pouls, pression artérielle, diurèse, éventuellement température, cétonurie, glycémie capillaire.
- Toutes les 4 h : ionogramme sanguin, glycémie, réserve alcaline, ECG.

Ce qu'il ne faut pas faire : les erreurs fréquentes lors du traitement de l'acidocétose

- **Apporter en excès des bicarbonates**, utiliser des bicarbonates semi-molaires ou molaires, alors que l'apport de bicarbonates doit être limité à un maximum de 1 l de bicarbonate iso-osmotique à 14 ‰, uniquement en cas d'acidocétose sévère.
- **Utiliser des liquides hypo-osmotiques** entraînant une baisse trop rapide de la glycémie (alors qu'il est souhaitable que la glycémie reste supérieure à 2 g/l pendant plus de 12 h pour ne revenir à la normale qu'en 24 h).
- **Suspendre l'insulinothérapie** en raison d'une hypoglycémie, alors qu'il faut passer au glucosé à 5 % ou au glucosé à 10 %, accélérer au besoin la perfusion et maintenir l'insulinothérapie sans hiatus.
- **Attendre l'hypokaliémie pour apporter du potassium**, alors qu'il faut ajouter dans les perfusions du chlorure de potassium dès que la kaliémie atteint 4 mEq/l.
- **Éliminer le diagnostic d'infection** sous prétexte qu'il n'y a pas d'hyperthermie, alors que l'acidocétose est responsable d'une hypothermie, même en cas d'infection.
- **Confondre simple cétose et acidocétose**, en particulier ne pas penser au diagnostic de coma hyperosmolaire ou d'acidose lactique parce qu'il existe une croix d'acétone dans l'urine.

Apprendre aux diabétiques à prévenir l'acidocétose sévère

- **En surveillant** quotidiennement l'équilibre glycémique et en adaptant le traitement.
- **En n'oubliant pas** de rechercher la cétonurie lorsque la glycémie capillaire atteint ou dépasse 3 g/l ou en cas d'apparition de symptômes cardinaux (soif, polyurie, amaigrissement, asthénie, nausées, etc.).
- **En étant particulièrement vigilant** (c'est-à-dire en multipliant les autocontrôles glycémiques) dans des situations telles qu'une infection, une extraction dentaire, une intolérance digestive, un long voyage, une erreur dans le traitement habituel.

- **En ajoutant** au traitement habituel des suppléments d'insuline rapide sous-cutanée, de 5 à 10 unités lorsqu'il existe une cétonurie et une glycosurie importante. Les injections sont répétées toutes les 3 h tant que persiste la cétonurie. Si après trois ou quatre injections d'insuline rapide, la cétonurie persiste, le diabétique doit prendre contact sans délai avec son médecin traitant ou venir à l'hôpital. L'hospitalisation s'impose si les vomissements interdisent l'alimentation.
- **En vérifiant** que le diabétique, dont l'insulinothérapie habituelle ne comprend pas d'insuline rapide, a néanmoins chez lui un flacon ou des cartouches d'insuline rapide non périmés, dont il connaît l'indication et les modalités d'utilisation en cas de déséquilibre aigu du diabète.

L'acidose lactique

Le risque d'acidose lactique provoqué par la metformine a été très surestimé en raison de sa fréquence avec l'ancienne phenformine (Insoral®) depuis longtemps retirée du commerce. Il est remarquable que dans l'étude UKPDS, où les malades bénéficiaient d'une surveillance régulière et où les contre-indications de la metformine étaient respectées, il n'y a pas eu, sur 20 ans, un seul cas d'acidose lactique sous metformine. De même, depuis l'admission de la metformine sur le marché américain en 1993, une pharmacovigilance précise a été mise en œuvre, qui n'a pas montré d'augmentation du risque d'acidose lactique chez les diabétiques traités par metformine par rapport à ceux ne prenant pas de metformine.

Cependant, il s'agit d'un événement redoutable, qui entraîne le décès dans plus de 50 % des cas.

Ce que doit savoir (et faire) le médecin traitant devant une acidose lactique

Il est indispensable de respecter les contre-indications des biguanides (Glucophage®, Stagid®, Glucinan®) et d'abord et avant tout l'insuffisance rénale ; la posologie doit être réduite à un seul comprimé par jour lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, et le médicament doit être définitivement stoppé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. La metformine est également contre-indiquée en cas d'alcoolisme, d'insuffisance hépatocellulaire patente, d'insuffisance cardiocirculatoire évolutive, d'insuffisance respiratoire sévère, de greffe rénale, hépatique ou cardiaque. En revanche, un antécédent d'infarctus du myocarde sans séquelles d'insuffisance cardiaque clinique n'est pas une contre-indication à la prescription de la metformine.

De même, une stéatose hépatique avec des transaminases à une fois et demie à deux fois la normale n'est pas une contre-indication, au contraire, à la metformine.

De même, les biguanides doivent être arrêtés impérativement :

- **avant une anesthésie générale programmée**, c'est-à-dire la veille au soir et le matin de l'anesthésie, avec reprise du traitement en même temps que l'alimentation ;

- de même **après une exploration radiologique** comportant une injection de produit iodé (scanner avec injection, urographie intraveineuse, angiographie...). Il faut supprimer la prise qui précède l'examen et ne reprendre la metformine que 2 j après l'examen, après s'être assuré de la normalité de la créatininémie.

En revanche, il n'y a pas lieu d'arrêter les biguanides lors de l'angiographie rétinienne à la fluorescéine qui ne comporte pas d'injection iodée.

Ce que doit savoir (et faire) l'interne des urgences devant une acidose lactique

Lorsqu'un diabétique arrive aux urgences pour une infection sévère, ou un accident cardiovasculaire, ou dans un contexte chirurgical, **il est impératif d'arrêter immédiatement les biguanides.**

L'acidose lactique est de diagnostic souvent difficile, d'autant qu'elle est rare. Elle se présente comme une acidose métabolique sévère chez un diabétique et on pense à une acidocétose, d'autant qu'il peut exister une ou deux croix de cétonurie. Mais on est frappé par la modestie habituelle de la déshydratation, par la présence d'un syndrome polyalgique avec des **douleurs thoraciques et musculaires**, par l'existence fréquente d'un choc et de pathologies associées telles qu'une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, un alcoolisme, un sida. Enfin, si le diagnostic n'a pas été évoqué, on doit corriger le diagnostic initial d'acidocétose devant l'absence de réponse favorable après les premières heures de traitement. Il faut doser les lactates, transférer le malade en réanimation pour épuration extrarénale et apport massif de solutés tampons.

Le coma hypoglycémique chez le diabétique traité

Il peut survenir chez le diabétique insulino-dépendant traité par l'insuline ou chez le diabétique non insulino-dépendant traité soit par l'insuline, soit par les sulfamides hypoglycémisants. En revanche, les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les glitazones, les gliptines et les analogues du GLP-1 ne provoquent pas d'hypoglycémie sévère.

L'hypoglycémie est fréquente et grave, voire mortelle, sur certains terrains : alcoolisme, insuffisance rénale, dénutrition, grand âge.

Au domicile du malade et pendant le transport : comment traiter ?

Le traitement le plus efficace du coma hypoglycémique est l'injection intraveineuse de deux à quatre ampoules de **glucosé hypertonique à 30 %**, avec installation secondaire d'une perfusion de glucosé à 5 ou à 10 %.

L'injection de glucagon peut être réalisée chez le diabétique insulino-dépendant par voie intramusculaire ou sous-cutanée et au besoin répétée 10 min après une première injection. Elle peut également être utilisée en cas d'hypoglycémie sévère chez un diabétique insulino-nécessitant. En revanche, elle est contre-indiquée chez le diabétique non insulino-dépendant traité par sulfamides hypoglycémisants, car le glucagon conserve alors son effet insulinosécréteur risquant d'aggraver l'hypoglycémie. Dans ce cas, le traitement est l'injection IV de glucosé hypertonique.

Faut-il toujours hospitaliser le malade ?

S'il s'agit d'un diabétique non insulino-dépendant, la réponse est oui, car l'hypoglycémie risque de réapparaître quelques heures après le traitement initial en raison de la durée d'action prolongée des sulfamides hypoglycémisants. Il faut donc maintenir une perfusion de glucosé à 5 ou 10 % pendant 24 à 48 h. De plus, la survenue d'un coma hypoglycémique sous sulfamides hypoglycémisants amène à revoir les indications, à adapter le traitement en évitant de recourir aux sulfamides les plus puissants et à reprendre l'éducation du patient et de son entourage.

Par contre, la survenue d'un coma hypoglycémique chez un diabétique insulino-dépendant n'entraîne pas automatiquement l'hospitalisation. Le malade peut rentrer chez lui à un certain nombre de conditions :

- il est sorti de son coma, ne présente aucun déficit neuropsychologique, a du sucre dans sa poche ;
- il ne vit pas seul et ne rentre pas seul chez lui ;
- il a du glucagon chez lui, et une tierce personne saurait le lui injecter ;
- il est bien éduqué et pratique l'autosurveillance glycémique ;
- il sait l'erreur qu'il a commise à l'origine de ce coma hypoglycémique (retard de repas, activité physique inhabituelle, erreurs de doses d'insuline...) ;
- enfin, son diabétologue est prévenu et il le consultera dans les jours qui suivent.

Faute de répondre à ces critères, il est sage de prévoir l'hospitalisation du malade. **Encore faut-il que cette hospitalisation ne soit pas l'occasion de déséquilibrer le diabète !** Il ne faut pas interrompre mais au contraire poursuivre le traitement habituel du malade. L'interne de garde doit donc rédiger sa prescription jusqu'au lendemain matin, afin qu'il n'y ait pas de hiatus dans l'insulinothérapie. Faute de respecter cette règle, il arrive ainsi qu'un malade diabétique insulino-dépendant soit hospitalisé la nuit pour hypoglycémie rapidement guérie et se retrouve le lendemain midi en cétose débutante n'ayant pas reçu son injection habituelle d'insuline matinale... *(L'hospitalisation en milieu non spécialisé met trop souvent en danger le diabétique insulino-dépendant. Il est souvent prudent d'écouter ce que propose le diabétique lui-même quand il s'agit d'un patient expérimenté !)*

Le diabétique en situation d'agression (infection, accident cardiovasculaire, périodes pré- et postopératoires) (voir tableau 17.1)

Dans ces situations de stress, les hypoglycémisants oraux doivent être arrêtés et il faut impérativement recourir à l'insuline.

Une vieille règle diabétologique voulait que l'on arrête les injections d'insuline retard et que l'on n'utilise que l'insuline rapide (insuline Actrapid® ou insuline ordinaire par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée). Cette recommandation

Tableau 17.1

Exemples de prescription d'insuline dans les jours suivant une opération alors que le malade a repris son alimentation

Faire l'insuline Lantus® : 24 U ou NPH Detemir® 12 U matin, 12 U soir + insuline ultrarapide (Humalog® ou NovoRapid® ou Apidra®) en fonction des glycémies au bout du doigt :

Glycémie g/l	Midi	15 h	Dîner	22 h	1 h	4 h
< 0,70	5 après déjeuner	Collation	5 après dîner	Collation	Collation	Collation
≥ 07,0	5 avant	0	5 avant	Collation	Collation	Collation
≥ 01,1	6 avant	0	6 avant	0	0	0
≥ 04,1	7 avant	0	7 avant	0	0	0
≥ 07,1	8	0	8	0	0	0
≥ 2	9	2	9	2	0	2
≥ 03,2	10	3	10	3	2	3
≥ 06,2	11	4	11	4	3	4
≥ 3	13	6	13	6	4	6

Les doses ne sont fournies ici qu'à titre indicatif. S'il s'agit d'un diabétique non insulino-dépendant ou d'un diabétique insulino-dépendant à haut risque hypoglycémique, on peut supprimer l'injection d'insuline rapide prandiale si la glycémie est inférieure à 0,80 g/l avant les repas (si l'injection d'insuline rapide est nécessaire, on la fera après et non avant le repas). En revanche, l'injection d'insuline lente sera faite systématiquement. On ne fera jamais d'injection d'insuline rapide au coucher sans demander un contrôle de la glycémie capillaire dans la nuit.

a eu pour effet d'induire souvent une insulinothérapie discontinue dite « on-off », avec une prescription sur le mode suivant :

« Faire l'injection d'insuline rapide sous-cutanée en fonction des glycémies capillaires toutes les 6 h :

- si glycémie < 1 g/l 0 ;
- si glycémie ≤ 1 g/l 5 unités ;
- si glycémie > 2 g/l 10 unités ;
- si glycémie > 3 g/l 15 unités ;
- si glycémie > 4 g/l 20 unités. »

Ainsi, le diabétique insulino-dépendant insulino-prive qui a 0,60 g/l ne reçoit pas d'insuline ; 6 h plus tard, il se retrouve donc à 4 g/l avec une cétonurie : il reçoit alors 20 unités d'insuline et replonge dans les heures suivantes en hypoglycémie à 0,50 g/l, moyennant quoi il ne reçoit à nouveau pas d'insuline et remonte inmanquablement à 3,50 g/l, et ainsi de suite... « On-off, on-off... »

Nous proposons donc dans tous les cas, chez les diabétiques insulino-dépendants comme chez les diabétiques non insulino-dépendants, de renoncer à ce schéma « on-off » en adoptant le schéma « basal bolus ».

Lorsque le malade ne s'alimente pas

S'il est hospitalisé en réanimation (ou en salle de travail lors de l'accouchement), on peut recourir à une perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique avec une perfusion de base adaptée en fonction des glycémies au bout du doigt réalisées toutes les demi-heures ou toutes les heures.

Les objectifs sont en effet variables selon les situations

- S'il s'agit d'un accident ischémique cardiaque ou cérébral, ou d'une chirurgie cardiaque ou neurologique, on cherchera à obtenir des glycémies comprises entre 0,80 et 1,80 g/l, car l'hyperglycémie est un facteur d'aggravation du stress ischémique. Le plus souvent, il faut recourir à une infusion insulinique intraveineuse débutant au plus tôt et en cas de chirurgie au moment de l'induction de l'anesthésie, et prolongée pendant 3 j. En cas d'accident ischémique cardiaque ou cérébral, il semble important de réduire l'hyperglycémie au-dessous de 1,60 g/l avant la reperfusion, pour éviter la majoration du stress oxydant. Si le malade s'alimente, il est recommandé de faire des injections supplémentaires d'insuline rapide sous-cutanées ou de réaliser des bolus rectangulaires intraveineux (par exemple + 2 unités/heure pendant 2 h).
- S'il s'agit d'une chirurgie générale, en particulier orthopédique ou stomatologique, ou pour toute autre cause d'hospitalisation, on cherchera un équilibre glycémique moins strict, permettant d'éviter l'infection avec des glycémies comprises entre 0,80 et 1,80 g/l. En effet, plusieurs études ont montré que des glycémies prolongées au-dessus d'1,80 g/l augmentaient le risque d'infection notamment postopératoire (médiastinite, abcès de paroi, infection urinaire...).
- Lors d'un accouchement, on cherchera à maintenir la glycémie aussi parfaite que possible entre 0,80 et 1 g/l, avec une infusion insulinique intraveineuse et des contrôles glycémiques toutes les demi-heures pour diminuer le risque d'hypoglycémie réactive chez le nouveau-né induite par la moindre hyperglycémie maternelle.

Une règle nous apparaît très importante : l'insulinothérapie intraveineuse implique une surveillance au moins horaire des glycémies capillaires.

Quand le malade s'alimente...

... ou quand la situation ne justifie pas une surveillance horaire, mieux vaut recourir à la voie sous-cutanée :

- **avec une insulinothérapie de base** réalisée par une injection d'insuline Lantus® ou par deux injections d'insuline NPH (Insulatard®, NPH Umuline®) ou Detemir®. La dose totale d'insuline de base doit être la moitié de la dose totale d'insuline du traitement antérieur du diabétique insulino-dépendant ou pour un diabétique non insulino-traité, comprise entre 0,15 et 0,30 U/kg/jour ;
- **associée à des bolus d'insuline rapide ou « ultrarapide »** réalisés aux heures souhaitées en fonction des glycémies capillaires et des objectifs fixés. Si le malade s'alimente tout en étant dans une situation justifiant une surveillance

rapprochée, par exemple en postopératoire, on peut proposer un contrôle de la glycémie capillaire au bout du doigt sept fois par jour : avant le petit-déjeuner, avant le déjeuner de midi, à 15 h, avant le dîner, à 22 h, à 1 h et à 4 h du matin, en fixant les doses d'insuline rapide ou « ultrarapide » en fonction des glycémies capillaires, de l'alimentation éventuelle et de l'objectif souhaité.

Pour en savoir plus

Paulin S, Grandperret-Vauthier S, Penfornis A. Acidocétose diabétique. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Borot S, Aitouares M, Penfornis A. Coma hyperosmolaire du diabétique. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Lalau JD. Acidose lactique et diabète. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

La microangiopathie diabétique

- › La survenue de la microangiopathie diabétique est corrélée à l'équilibre glycémique. Un abaissement de l'HbA1c de 1 % diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique de 30 %.

On regroupe sous ce terme les complications spécifiques du diabète que sont : la rétinopathie, la glomérulopathie et la neuropathie diabétiques. En effet, ces complications sont souvent associées, formant la classique triopathie diabétique.

Corrélation avec l'équilibre glycémique

Leur survenue et leur évolutivité sont étroitement corrélées à la **durée du diabète** et au **degré d'équilibre glycémique**.

Il est maintenant prouvé que l'équilibre du diabète de type 1 grâce à une « insulinothérapie optimisée » permet d'en prévenir l'apparition ou d'en freiner l'évolution (DCCT).

Il en va de même en ce qui concerne le diabète de type 2, bien que les modalités de l'optimisation thérapeutique restent difficiles à définir (UKPDS).

Toutefois, lorsque ces complications sont installées, l'équilibre parfait du diabète ne peut ni les faire régresser ni même stopper l'évolution inexorable. Il permet néanmoins de freiner l'aggravation.

Cependant, la guérison du diabète par greffe pancréatique permet après 10 ans de faire régresser des lésions histologiques de néphropathie diabétique. Mais l'objectif d'une normalisation glycémique est hors de portée, en dehors d'une guérison du diabète par greffe du pancréas ou parfois par *by-pass* gastrique en cas d'obésité sévère.

Paradoxalement, l'amélioration rapide de l'équilibre métabolique peut initialement être responsable d'une aggravation transitoire de la rétinopathie ou de la neuropathie. Cette aggravation semble se faire sur le mode ischémique avec apparition au niveau de la rétine de nodules cotonneux secondaires à une obstruction artériolaire et développement éventuel d'une polyneuropathie ou d'une mononeuropathie aiguë motrice et/ou douloureuse, parfois spectaculaire mais pratiquement toujours réversible. L'hypothèse la plus communément avancée pour expliquer cette aggravation initiale transitoire est celle d'une chute brusque du flux sanguin capillaire entraînée par le retour à la normoglycémie, provoquant l'ischémie des vaisseaux malades. (On peut, par analogie, évoquer le rôle aggravant d'un traitement énergétique d'une hypertension artérielle chez un patient ayant une artérite sévère des membres inférieurs.)

Physiopathologie

L'**hyperglycémie chronique** est en effet responsable de perturbations précoces de la microcirculation.

Sur le plan fonctionnel

- **une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaires**, secondaires à une libération accrue de prostaglandines PGE2, PGI2, et de monoxyde d'azote (NO). Toutefois, au niveau des nerfs, l'œdème endoneural dû à l'hyperperméabilité serait responsable d'un défaut de la circulation capillaire endoneurale avec développement d'une ischémie chronique expliquant la résistance paradoxale à l'ischémie observée très précocement au cours de la neuropathie diabétique ;
- **une perte de l'autorégulation hémodynamique** avec vasoplégie artériolaire d'amont. Cette vasodilatation pourrait être secondaire, au niveau de la rétine, à une situation métabolique de pseudo-hypoxie tissulaire avec production de radicaux libres de l'oxygène. Elle s'expliquerait, au niveau du glomérule rénal, par l'augmentation de la réabsorption gluco-sodée tubulaire proximale. Quoi qu'il en soit, cette vasodilatation avec perte de l'autorégulation hémodynamique explique le **retentissement sur la microcirculation de l'hypertension artérielle ou même d'une pression artérielle « normale haute »** ;
- **une tendance thrombogène** avec notamment une augmentation du facteur de Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales et une augmentation de la viscosité sanguine parallèle à l'augmentation du fibrinogène, responsable en particulier d'une hyperagréabilité érythrocytaire.

Sur le plan histologique

Les premières lésions observées sont de deux types :

- **d'une part, la mort des péricytes**, cellules de soutien enchâssées dans la paroi des capillaires et communiquant avec les cellules endothéliales. Ces cellules dérivent histologiquement des cellules musculaires lisses et ont des propriétés contractiles. Elles assureraient le maintien du tonus capillaire et contrôlèrent la prolifération des cellules endothéliales. Au niveau du rein, on insiste aujourd'hui sur le rôle des podocytes et de la protéine néphrine qui forment le diaphragme interpodocytaire. L'hyperglycémie serait responsable d'un défaut de production de néphrine et d'une mort cellulaire par apoptose des podocytes. Ces altérations expliqueraient l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale à l'albuminurie, dont la sécrétion est elle-même délétère ;
- **d'autre part, une synthèse accrue de la matrice extracellulaire** (collagène, fibronectine, laminine) avec épaissement de la membrane basale et expansion du mésangium glomérulaire. Cette augmentation de synthèse protéique par les cellules endothéliales rétinienne et les cellules mésangiales rénales semble être secondaire à l'augmentation du glucose intracellulaire provoquant une glycation protéique susceptible de modifier l'expression génique. En effet, cette dérégulation de la synthèse de la matrice extracellulaire

provoquée par une culture initiale en milieu enrichi en glucose persiste après plusieurs passages cellulaires en milieu normogluosé. Il existerait donc une véritable mémoire génique de l'hyperglycémie. De plus, l'accumulation de matrice extracellulaire s'expliquerait par un défaut de catabolisme par les métalloprotéinases.

Sur le plan biochimique

On ne connaît pas encore les mécanismes liant l'hyperglycémie aux perturbations fonctionnelles et histologiques observées. Toutefois, il est intéressant de remarquer que les tissus cibles de la microangiopathie diabétique se caractérisent par une pénétration libre du glucose intracellulaire, si bien que le taux de glucose intracellulaire reflète le taux de glucose extracellulaire. Cette hyperglycémie entraînerait une augmentation des voies métaboliques non insulino-dépendantes du glucose. Trois voies sont tout particulièrement incriminées :

- **la voie du sorbitol-fructose** pourrait être responsable d'une pseudo-hypoxie métabolique (augmentation du rapport NADH/NAD, augmentation du rapport lactate/pyruvate) et d'une diminution de la Na-K ATPase. Elle pourrait être à l'origine de la mort précoce des péricytes rétinien riches en enzyme contrôlant cette voie métabolique : l'aldose réductase ;
- **la glycation protéique** serait donc non seulement extracellulaire, mais aussi et peut-être surtout intracellulaire. Elle serait responsable de la perturbation d'un certain nombre d'activités enzymatiques telles que la Na-K ATPase mais surtout d'une modification de l'expression génique avec notamment **augmentation de la synthèse de collagène** ;
- la voie du sorbitol peut être inhibée par les **inhibiteurs de l'aldose réductase** et la glycation protéique peut être inhibée par l'**aminoguanidine**. Les études animales ont donné des résultats très encourageants. Les études chez l'homme avec les inhibiteurs de l'aldose réductase ont plutôt été décevantes, et l'aminoguanidine semble être à l'origine d'effets secondaires obérant les essais cliniques humains ;
- **l'activation de la protéine kinase C**. L'hyperglycémie chronique serait capable d'activer une isoenzyme de la protéine kinase C grâce à une synthèse de diacylglycérol. Or, la protéine kinase C est suspectée de favoriser l'action des facteurs de croissance, de stimuler l'angiogenèse et la production de collagène. Elle pourrait donc jouer un rôle clé dans la pathogénie de la microangiopathie diabétique ;
- **l'activation de la voie des hexosamines**. En hyperglycémie intracellulaire, le fructose 6 phosphate participe à d'autres voies métaboliques que la glycolyse. Le fructose 6 phosphate est ainsi converti en glucosamine 6 phosphate par une amidotransférase : la GFAT. L'inhibition de cette enzyme bloque l'hyperproduction de TGF- α , de TGF- β et de PAI1 induite par l'hyperglycémie ;
- **le stress oxydant**. L'essentiel de la production d'espèces réactives de l'oxygène se fait dans les mitochondries. Compte tenu du danger que représentent les espèces réactives de l'oxygène, de nombreux mécanismes de défense existent dans les cellules. La balance entre production d'espèces réactives de l'oxygène et mécanismes de défense anti-oxydant détermine le degré de

stress oxydant auquel seront exposées les cellules. Les travaux du groupe de Brownlee montrent que l'hyperglycémie est responsable d'une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène dépassant les capacités de détoxicification, diminuant notamment la demi-vie et donc l'efficacité du NO et favorisant l'apoptose cellulaire.

Facteurs modulateurs (protecteurs ou aggravants)

La responsabilité de l'hyperglycémie chronique est en faveur d'une théorie métabolique uniciste. Cependant, la constitution des lésions est étroitement dépendante de la spécificité tissulaire. Il existe donc des facteurs locaux ou généraux, aggravants ou protecteurs, expliquant d'une part la discordance parfois observée entre l'équilibre métabolique et la survenue des complications, d'autre part la dissociation fréquente des complications de rétinopathie, de glomérulopathie et de neuropathie.

- **L'hypertension artérielle** est un facteur aggravant majeur de la glomérulopathie diabétique mais aussi de la rétinopathie diabétique. Elle ne semble, en revanche, jouer aucun rôle dans l'évolutivité de la neuropathie diabétique.
- **Le glaucome primitif** (en entraînant une augmentation de la pression interstitielle ?) et la **myopie sévère** (en entraînant une diminution des besoins en oxygène de la rétine ?) sont des facteurs protecteurs reconnus de la rétinopathie diabétique sévère.
- **Le décollement partiel du vitré** semble favoriser (pour des raisons mécaniques ?) la prolifération rétinienne. Au contraire, un décollement total du vitré, d'ailleurs plus fréquent chez le diabétique que dans la population générale, est un facteur de protection de la prolifération rétinienne.
- **L'âge** (> 50 ans) semble être un facteur indépendant de protection vis-à-vis de la rétinopathie proliférante et de la glomérulopathie diabétiques, mais il est, en revanche, un facteur de susceptibilité majeure de la neuropathie diabétique, expliquant que l'on puisse observer chez des patients de 70 ans une neuropathie diabétique sévère en l'absence de toute rétinopathie.
- **Le sexe masculin et la grande taille** (en raison de la longueur axonale ?) seraient des facteurs de susceptibilité de la neuropathie diabétique.
- **L'artérite des membres inférieurs**, en majorant l'ischémie neuronale, est également un facteur d'aggravation de la neuropathie diabétique.
- **L'hyperlipidémie** serait un facteur d'aggravation de la glomérulopathie diabétique, de même que, plus généralement, l'ensemble des facteurs de risque d'athérosclérose, y compris les antécédents familiaux d'athérome et l'insulino-résistance elle-même. En effet, si près de 50 % des diabétiques insulino-dépendants développent une rétinopathie sévère, seulement la moitié d'entre eux présentent une glomérulopathie clinique. Et si l'incidence annuelle de la rétinopathie sévère reste stable, autour de 3 %, après 20 ans de diabète, celle de la glomérulopathie s'effondre après 20 ans de diabète pour tomber à 3 ‰ après 30 ans d'évolution. Autrement dit, le diabétique qui n'a pas développé de glomérulopathie dans les 30 premières années de sa maladie a un risque très faible de la voir apparaître, même si son diabète a toujours été mal équilibré et s'il a une rétinopathie sévère. Il existe donc des facteurs de

protection ou de susceptibilité de l'atteinte glomérulaire. **Ces facteurs sont essentiellement d'ordre génétique**, car plusieurs études ont montré l'existence d'une agrégation familiale de la glomérulopathie diabétique. Les progrès de la génétique moléculaire permettront la détermination des facteurs de susceptibilité de la microangiopathie diabétique. On pourra ainsi dépister les patients à haut risque de microangiopathie, en particulier de glomérulopathie. En attendant, force est de proposer à tous les diabétiques un objectif glycémique les mettant, autant que faire se peut, à l'abri des complications de microangiopathie.

Pour en savoir plus

- Clark CM, Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332(18):1210-7.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Group and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44(8):968-83.
- Grimaldi A, et al. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Izzedine H. Infections urinaires et diabète. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(2): 258-68.
- Larger E, Roussel R. Physiopathologie de la microangiopathie diabétique. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.

- › La rétinopathie diabétique reste de façon illégitime la première cause médicale de cécité avant 50 ans. Un examen du fond d'œil systématique tous les ans devrait permettre d'arrêter ce « scandale humain » avant qu'il ne devienne un « scandale judiciaire » !
- › Ce n'est que chez les patients diabétiques de type 2, n'ayant pas de rétinopathie, parfaitement équilibrés avec une HbA1c inférieure à 6,5 %, que l'on peut demander un examen du fond d'œil tous les 2 ans au lieu de tous les ans.
- › Le traitement par le laser permet en effet dans la majorité des cas de sauvegarder l'acuité visuelle maculaire.

Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. Pourtant, son traitement a été radicalement transformé par la photocoagulation au laser dont les indications sont aujourd'hui précisées.

La consultation annuelle d'ophtalmologie

Quels renseignements doit fournir le médecin qui adresse un diabétique à l'ophtalmologiste ?

- la date de début du diabète ;
- la qualité de l'équilibre glycémique (très bon = $HbA1c \leq 6,5$; bon = $HbA1c < 7$; moyen = $HbA1c < 8$; médiocre = $HbA1c < 9$; mauvais = $HbA1c > 9$) ;
- la pression artérielle et éventuellement son traitement ;
- l'existence ou non d'une néphropathie ;
- éventuellement la programmation d'une grossesse ou la contraception (à préciser).

Que doit exiger le médecin de l'ophtalmologiste ?

- le fond d'œil doit avoir été examiné après dilatation pupillaire ;
- le compte-rendu doit être détaillé et, dans tous les cas, doit préciser l'état de la macula ;
- l'indication ou non d'une OCT ou d'une angiographie rétinienne doit être mentionnée ;
- la tension oculaire doit être mesurée.

La rétinographie non mydriatique

Une alternative à l'examen du fond d'œil par ophtalmoscopie est la photographie du fond d'œil. Des photographies du fond d'œil sont prises par des techniciens non-médecins à l'aide de rétinographes non mydriatiques et sont lues de façon différée par un lecteur entraîné. Ce système permet de sélectionner les patients diabétiques avec une rétinopathie diabétique ayant atteint un certain stade de gravité pour être adressés à l'ophtalmologiste. Cette méthode a une sensibilité pour dépister la rétinopathie diabétique au moins égale, voire supérieure à celle de l'examen ophtalmoscopique.

Pourquoi l'échec ?

Ce décalage, dû au retard de la mise en œuvre du traitement, s'explique par trois raisons essentielles :

- **Le diagnostic de diabète de type 2 est fréquemment fait avec plusieurs années de retard**, si bien que dans 10 à 20 % des cas, il existe déjà une rétinopathie diabétique lorsque l'on porte le diagnostic de diabète. Cependant, on considère aujourd'hui qu'il n'y a pas lieu de demander d'angiographie rétinienne si l'examen soigneux du fond d'œil est strictement normal ou montre une rétinopathie minime stable.

L'examen du fond d'œil doit être demandé systématiquement par le médecin traitant. L'indication de l'angiographie rétinienne revient à l'ophtalmologiste. Elle n'est indiquée que si l'examen du fond d'œil est anormal (ANAES).

- **La rétinopathie diabétique se développe à bas bruit**, alors que le malade ne perçoit pendant longtemps aucun symptôme. La baisse de l'acuité visuelle témoigne de lésions très avancées qu'il ne saurait être question d'attendre. Il est donc essentiel que tout patient diabétique reçoive une éducation sur le dépistage des lésions rétinienues par **un examen systématique annuel du fond d'œil**. *Cette information doit être fournie oralement et par écrit au malade et, chaque fois que possible, à son entourage.* Cinquante pour-cent des diabétiques environ pensent qu'on peut être rassuré si la « vue est bonne » !

Conseils au diabétique qui va en consultation d'ophtalmologie

- Se rendre en consultation par les transports en commun, ou en taxi, ou accompagné, car pupilles dilatées, il est difficile de conduire.
- Se munir de lunettes de soleil pour atténuer l'éblouissement.
- L'angiographie rétinienne peut provoquer des nausées. Ne pas hésiter à le signaler, il est possible de les atténuer. Elle peut être responsable d'une coloration jaune cutanée et urinaire fugace.

- **Un certain nombre de malades**, pour des raisons sociales et/ou psychologiques, **échappent à une prise en charge régulière** (adolescents, malades refusant leur maladie, malades ayant des problèmes psychiatriques ou sociaux majeurs...). Ces malades sont souvent *perdus de vue* des consultations médicales. Rien n'est prévu dans notre système de santé pour recontacter systématiquement ces malades. Au moins les médecins traitants (diabétologues ou généralistes) devraient leur écrire systématiquement en leur rappelant dans ce courrier la nécessité impérieuse d'un examen du fond d'œil tous les ans. Les pharmaciens auraient également sûrement un rôle d'information à jouer.

La cécité est 25 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non-diabétique ; 2 % des diabétiques de type 2 deviennent aveugles !

Physiopathologie et clinique

La rétinopathie diabétique se développe sur deux modes évolutifs, d'ailleurs fréquemment associés, secondaires d'une part à l'ischémie et d'autre part à l'œdème.

Classification simplifiée de la rétinopathie diabétique

- Pas de rétinopathie.
- Rétinopathie diabétique non proliférante :
 - minime ;
 - modérée ;
 - sévère.
- Rétinopathie préproliférante.
- Rétinopathie proliférante :
 - débutante ;
 - modérée ;
 - sévère.
- Maculopathie :
 - ischémique ;
 - œdémateuse focale ;
 - œdémateuse diffuse cystoïde ;
 - œdémateuse diffuse non cystoïde.

Témoins de l'ischémie

Les témoins de l'ischémie sont :

- les hémorragies intrarétiniennes, surtout lorsqu'elles sont nombreuses et étendues ;
- les territoires non perfusés vus à l'angiographie ;
- les nodules cotonneux témoignant d'une obstruction artériolaire ;
- les anomalies de calibre veineux (veines tortueuses et boucles veineuses) ;
- les néovaisseaux intrarétiniens (AMIR, anomalies microvasculaires intrarétiniennes), puis pré-rétiniens et notamment prépapillaires, responsables d'hémorragies intravitréennes provoquant le développement d'une fibrose gliale tirant sur la rétine et finissant par la décoller.

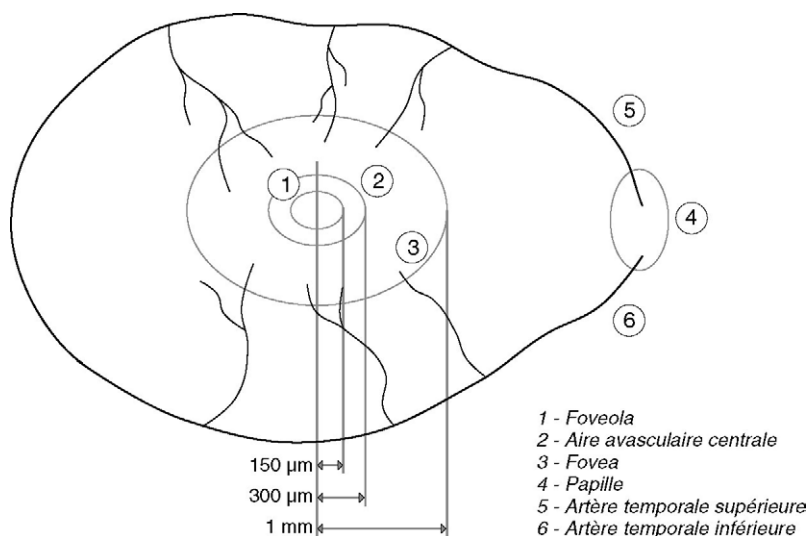


Figure 19.1
La région maculaire.

La rétinopathie proliférante

Elle touche environ 50 à 60 % des diabétiques insulinodépendants et 25 à 30 % des diabétiques non insulinodépendants après 20 ans d'évolution du diabète.

L'œdème

La tomographie en cohérence optique (OCT : *optical coherence tomography*) permet une mesure quantitative de l'épaississement rétinien. C'est une technique d'imagerie non invasive qui permet d'obtenir in vivo des images en coupe optique de la rétine avec une résolution de 10 à 15 µ. L'OCT a totalement révolutionné l'approche de l'œdème maculaire. C'est un outil indispensable pour son suivi clinique sous l'effet des différentes thérapeutiques.

L'œdème peut être responsable d'exsudats durs, prédominant au pôle postérieur. La **maculopathie œdémateuse** est une des causes de perte de l'acuité visuelle du diabétique. Son développement est corrélé à l'équilibre glycémique jugé sur l'HbA1c et à la **pression artérielle diastolique**.

Il peut s'agir d'une maculopathie œdémateuse focale ou diffuse, cystoïde organisée en logettes ou non cystoïde. Cet œdème maculaire peut s'associer à une ischémie maculaire définie par un doublement de la surface de la zone avasculaire centrale (voir figure 19.1).

L'**œdème maculaire** affecte environ 30 % des diabétiques insulinodépendants et des diabétiques non insulinodépendants après 20 ans d'évolution de la maladie. Sa prévalence dépend en fait de la sévérité de la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire étant beaucoup plus fréquent au cours des rétinopathies proliférantes. Au cours du diabète de type 2, l'œdème maculaire est souvent plus étendu et plus mal toléré, avec une baisse importante de l'acuité visuelle.

Traitement

Le traitement par laser a deux indications :

- **Une photocoagulation panrétinienne est indiquée en cas de rétinopathie proliférante débutante.** Ceci se produit avant la survenue d'une prolifération prérétinienne responsable d'hémorragies. Le stade préprolifératif comporte un risque d'évolution vers la rétinopathie proliférante d'environ 33 à 50 % en un an. La plupart des équipes françaises considèrent que la panphotocoagulation au laser doit être commencée à ce stade en traitant un œil et en surveillant l'autre. En effet, la panphotocoagulation rétinienne n'est pas dénuée d'inconvénients : diminution du champ visuel, altération de la vision nocturne, mais surtout œdème maculaire responsable d'une baisse de l'acuité visuelle parfois irréversible. Il faut donc prévenir le malade que le traitement par photocoagulation au laser a pour but de sauvegarder la vision menacée mais qu'il ne constitue pas une guérison de la rétine malade. Pour diminuer le risque d'œdème maculaire, on conseille à chaque fois que cela est possible d'espacer les séances de 8 à 21 j en réalisant quatre à six séances comportant chacune 400 à 600 impacts. Seulement 10 % des rétinopathies proliférantes résistent à la panphotocoagulation. Il s'agit souvent de rétinopathies évolutives fibro-vasculaires compliquant un diabète de type 1. Elles peuvent alors bénéficier d'un traitement par vitrectomie avec endophotocoagulation.
- **La seconde indication de la photocoagulation au laser est la maculopathie œdémateuse.** Il peut s'agir d'une photocoagulation des exsudats en couronne siégeant au pôle postérieur. Le traitement est alors peu dangereux dans la mesure où il se situe à distance de la région fovéolaire. Par contre, l'œdème maculaire cystoïde nécessite un traitement de la macula en respectant la zone avasculaire. Il s'agit donc d'un traitement difficile, nécessitant une coopération parfaite du malade, n'effectuant aucun mouvement oculaire. Il n'est donc entrepris que lorsque la maculopathie est responsable d'une baisse de l'acuité visuelle inférieure à 5/10. Quant à l'ischémie maculaire, il n'existe pas de traitement efficace.
- Reste que l'équilibration du diabète et le traitement de l'hypertension artérielle avec pour objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg sont les meilleurs traitements préventifs de la rétinopathie diabétique. Ils sont indiqués en complément du traitement ophtalmologique lorsqu'il existe une rétinopathie évolutive. Leur bénéfice apparaît après plusieurs années, parfois à la suite d'une aggravation initiale justifiant une surveillance rapprochée du fond d'œil. Les traitements médicamenteux antiagrégants plaquettaires (aspirine) semblent d'efficacité minime au stade de rétinopathie non proliférante. Quant aux différents protecteurs vasculaires, ils n'ont jamais démontré une quelconque efficacité.
- **Alternatives thérapeutiques :** le traitement de l'œdème maculaire par un antagoniste du VEGF injecté en intra-vitréen et par l'injection intravitréenne de corticoides en cas d'œdème maculaire diabétique réfractaire a apporté un réel progrès. Plusieurs études sont en cours avec un inhibiteur de l'isoforme b de la protéine kinase C. Une grande étude multicentrique européenne a évalué l'effet du candésartan sur l'incidence et la progression

de la rétinopathie diabétique. Les résultats confirment surtout l'intérêt d'une pression artérielle basse pour éviter l'apparition ou l'aggravation de la rétinopathie. Le bénéfice spécifique des inhibiteurs du système rénine-angiotensine semble modeste, s'il existe.

Pour en savoir plus

Guyot-Argenton C. Comment je traite et prends en charge une rétinopathie diabétique.

Le point par l'ophtalmologiste. La photocoagulation : pourquoi ? quand ? comment ? Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris: Flammarion; 1994, p. 179-91.

Massin P. Œil et diabète. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2005. Symposium « œil et diabète ». Diabetes Metab 1993;19:395-467.

- Complication fréquente du diabète, son incidence augmente avec l'âge.
- La forme clinique la plus fréquente est la polynévrite « en chaussette » avec perte de la sensibilité des pieds à la douleur.
- Elle doit être recherchée systématiquement par l'examen clinique, car elle prédispose au risque de plaies du pied et permet donc de cibler les patients candidats à une éducation à la prévention du risque podologique. Par contre, l'exploration électrophysiologique est inutile.

La fréquence de la neuropathie diabétique est diversement appréciée selon les critères pris en compte pour la définir. Si on retient des critères cliniques, on estime sa prévalence à 50 % chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20 ans, et également à 50 % chez les diabétiques âgés de plus de 70 ans.

Facteurs favorisants

Les facteurs déterminant la survenue de la neuropathie diabétique sont d'abord l'équilibre glycémique et la durée du diabète, comme pour la rétinopathie et la glomérulopathie. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on parle de triopathie diabétique pour définir l'atteinte « œil-pied-rein ». Mais il existe assez fréquemment des neuropathies diabétiques isolées sans rétinopathie ni glomérulopathie, compliquant le plus souvent un diabète apparemment pas trop mal équilibré, ou des neuropathies révélant un diabète méconnu ou même un diabète d'apparition récente.

Force est alors de penser qu'il existe des facteurs de susceptibilité aujourd'hui imparfaitement connus. On retient toutefois :

- **l'âge**, la majorité des neuropathies diabétiques survenant après l'âge de 50 ans. Il est possible que le vieillissement « physiologique » axonal crée une susceptibilité à l'hyperglycémie ;
- **le sexe masculin** ;
- **la grande taille** (peut-être en raison de la longueur des fibres nerveuses) ;
- **un alcoolisme associé** (parfois d'ailleurs responsable d'une pancréatite chronique calcifiante et de troubles nutritionnels) ;
- **des facteurs nutritionnels** (carences vitaminiques, dénutrition) ;
- **une hypoxie chronique** (insuffisance respiratoire chronique, notamment chez les patients obèses présentant des apnées du sommeil ?) ;
- **une ischémie par artérite des membres inférieurs** pouvant expliquer l'asymétrie des résultats de l'exploration fonctionnelle neurophysiologique d'une polyneuropathie diabétique ;
- **enfin, des variations rapides de l'équilibre glycémique**, en particulier une amélioration soudaine de la glycémie, peuvent être l'occasion d'une

« décompensation » d'une neuropathie. Il s'agit alors souvent de la constitution d'une multimononeuropathie aiguë motrice et/ou douloureuse, parfois sévère, mais en général d'évolution favorable.

Formes cliniques

Parmi les formes cliniques, on distingue :

- les mononeuropathies et mononeuropathies multiples ;
- les polyradiculopathies ;
- les polyneuropathies diabétiques ;
- la neuropathie végétative.

Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples

Elles représentent 10 à 15 % des neuropathies diabétiques. Leur début est brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf « fragilisé par le diabète ».

Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires, des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Les membres inférieurs sont le plus souvent intéressés

- **Les cruralgies** sont surtout remarquables par l'absence de syndrome rachidien et l'atteinte volontiers pluriradiculaire touchant le psoas, le quadriceps, les adducteurs de cuisse et parfois les péroniers latéraux. Toutefois, la symptomatologie « inflammatoire » de la cruralgie avec ses douleurs de la face antéro-interne de cuisse à recrudescence nocturne peut également s'observer en cas de neurinome ou de hernie discale, notamment lorsqu'il s'agit d'une hernie latérale comprimant la racine dans le trou de conjugaison. Au moindre doute, il importe donc de pratiquer un scanner ou une IRM.
- **La méralgie paresthésique** se caractérise par des dysesthésies de la face externe de la cuisse, elle est souvent favorisée par une compression du fémoro-cutané, de même que la **paralysie de la sciatique poplitée externe** est caractérisée par un déficit des releveurs du pied.

Les membres supérieurs (radial, cubital, médian) sont moins souvent touchés

Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle une compression du médian dans le canal carpien. L'infiltration du canal carpien par des corticoïdes retard est possible au cours du diabète, mais de telles infiltrations suffisent à déséquilibrer le diabète, parfois gravement lorsqu'il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant et si le malade n'a pas été prévenu. Elle doit donc se faire sous surveillance médicale rapprochée, complétée si possible par une auto-surveillance glycémique du malade, en instituant si besoin une insulinothérapie transitoire.

L'atteinte des nerfs oculomoteurs est parmi les plus fréquentes

Un tiers des paralysies oculomotrices seraient d'origine diabétique. Le III et le VI sont plus souvent intéressés que le IV. La **paralysie** est souvent précédée pendant quelques jours de **douleurs vives**. L'atteinte du III épargne en règle générale les fibres plus superficielles du III intrinsèque. La réactivité pupillaire est donc normale. L'ophtalmoplégie diabétique typique se présente avec une douleur unilatérale, un ptosis et une diplopie, alors que la fonction pupillaire est normale. *Une mydriase associée à une paralysie du III doit en effet faire rechercher systématiquement un anévrisme de la carotide interne ou une tumeur, par tomodensitométrie ou IRM.*

L'atteinte du nerf facial

La mononévrite faciale (paralysie de Bell) survient plus fréquemment chez le diabétique que chez le non-diabétique et se caractérise par une paralysie faciale périphérique atteignant donc de manière équivalente la partie inférieure et supérieure du visage.

Exceptionnellement, le thorax et l'abdomen peuvent être touchés

En effet, ont été rapportées des observations de mono- ou polyradiculopathies responsables de douleurs thoraciques uni- ou bilatérales, parfois abdominales, avec déficit sensitif, soit en bande, correspondant à un territoire radiculaire, soit en tache.

L'amyotrophie diabétique proximale survient essentiellement chez des diabétiques non insulino-dépendants de plus de 50 ans

Précédée de douleurs spontanées, elle intéresse essentiellement les racines, en particulier les psoas et les quadriceps, amyotrophiés et douloureux à la palpation. L'atteinte scapulaire est plus rare. L'électromyogramme montre une atteinte neurogène des muscles pelvifémoraux. Cette neuropathie amyotrophique proximale, pseudo-myopathique, correspond en fait à plusieurs formes cliniques ; lorsqu'elle est isolée, elle est d'évolution le plus souvent favorable.

Le pronostic des mononeuropathies et des mononeuropathies multiples est en général excellent ou bon, quelle que soit la nature du traitement, et ce en quelques mois. On se contente en général d'une équilibration parfaite du diabète et d'un traitement symptomatique de la douleur quand cela est nécessaire.

Les polyneuropathies diabétiques

Elles sont beaucoup plus fréquentes, puisqu'elles représentent 80 à 85 % des neuropathies diabétiques. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, bilatérale et symétrique, le plus souvent « en chaussette », plus rarement en gant, exceptionnellement thoraco-abdominale.

Les manifestations subjectives sont de deux ordres :

- **Les douleurs** sont fréquentes. Ces douleurs sont caractérisées par leur horaire (au repos, intensifiées la nuit et parfois soulagées par la marche pieds nus), leur type (allodynie, hyperalgésie, brûlures, sensation de froid ou de chaud douloureux, décharges électriques...), leur symétrie et sont souvent associées à des dysesthésies. Les manifestations douloureuses sont souvent les plus précoces (atteinte des petites fibres). Elles peuvent être isolées, avec une sensibilité au tact préservée et un EMG normal ! La seule anomalie clinique est parfois une diminution de la sensibilité thermique. Il faut donc se contenter de croire le patient sur parole et prendre en charge cette neuropathie douloureuse. Leur intensité peut être telle qu'elle provoque une **dépression réactionnelle avec anorexie, amaigrissement sévère** permettant d'individualiser une forme cachectique pseudo-néoplasique. Cette forme est d'ailleurs de relativement bon pronostic après quelques mois d'insulinothérapie et de traitement antidépresseur.
- Plus souvent, il s'agit de **paresthésies et de dysesthésies** isolées (fourmillements, brûlures, sensation de froid ou de chaud, décharges électriques, engourdissement, démangeaisons ou bien encore picotements...).

Pour autant, toutes les douleurs chez un patient diabétique ne sont pas obligatoirement liées à la neuropathie du diabète. Il faudra veiller à ne pas confondre une douleur de neuropathie diabétique avec une douleur d'artérite oblitérante des membres inférieurs (survenant typiquement à la marche, au bout d'un certain périmètre de marche, cédant à l'arrêt de l'effort et parfois associée à des douleurs de décubitus), une autre cause de douleurs neuropathiques (névrome de Morton, mononévrite douloureuse comme la cruralgie, radicalalgies comme dans le canal lombaire étroit), ou encore le syndrome des jambes sans repos.

L'examen neurologique

La polyneuropathie sensitivomotrice du diabète atteint plus tardivement les grosses fibres (sensibilité au tact et à la proprioception) que les petites fibres (sensibilité thermo-algique). C'est à ce stade tardif qu'elle est dépistable par le diapason et le monofilament. Un test au monofilament normal n'est donc pas un argument contre le diagnostic de polyneuropathie ni de neuropathie diabétique douloureuse.

Il trouve :

- une abolition des réflexes achilléens et parfois rotuliens ;
- une altération de la sensibilité profonde, avec diminution de la sensibilité vibratoire au diapason (de valeur avant 65 ans) et troubles du sens de position segmentaire des orteils ;
- des troubles de la sensibilité superficielle tactile (monofilament), thermique et douloureuse, l'insensibilité à la douleur pouvant paradoxalement s'associer à une hyperpathie au tact, voire au simple frottement des draps ; cette atteinte de la sensibilité superficielle expose les patients au risque podologique ;
- **l'anesthésie à la douleur joue aussi un rôle essentiel dans la pathogénie des ulcérations trophiques des pieds. En perdant la sensibilité à la douleur, le malade perd en effet le moyen fondamental de protection des pieds (voir chapitre 23).**

On distingue trois formes anatomocliniques

- **La forme dite des petites fibres**, touchant électivement les fibres myéliniques de petit calibre ou les fibres amyéliniques. Elle est remarquable par une hypoesthésie à la douleur et à la chaleur, pouvant être responsable de **brûlures indolores**, alors que la sensibilité tactile et vibratoire est conservée (**dissociation pseudo-syringomyélique**). Les réflexes sont retrouvés, au moins au début. Dans la majorité des cas mais non constamment, cette forme s'accompagne de douleurs causalgiques. Débutant au niveau distal des membres inférieurs, elle est remarquable par son évolution ascendante au prorata de la longueur des fibres nerveuses. Cette polyneuropathie axonale ascendante complique plutôt les diabètes juvéniles insulino-dépendants graves et s'accompagne alors souvent d'une neuropathie végétative sévère.
- À l'opposé, **l'atteinte des grosses fibres myéliniques** est responsable d'une abolition des réflexes ostéotendineux, d'une perte de la sensibilité tactile et vibratoire et du sens de position segmentaire avec au maximum une ataxie. Cette **ataxie**, avec troubles de l'équilibre à la station debout, est parfois la plainte principale du malade, gêné pour la marche et la station debout. L'existence éventuelle de douleurs fulgurantes en étai et parfois d'un trouble de la réactivité pupillaire a permis de décrire une classique forme **pseudo-tabétique**.
- **Les formes motrices**. Une atteinte motrice asymptomatique accompagne les formes à expression sensitive dominante, mais il existe des formes où l'atteinte motrice prédomine avec une **amyotrophie** caractéristique des petits muscles des mains et des pieds et notamment une **fonte des espaces interosseux**. Le pronostic des polyneuropathies est nettement moins bon que celui des mononeuropathies et mononeuropathies multiples.

L'électromyogramme de la neuropathie diabétique révèle un profil caractérisé par un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse, ainsi qu'une diminution de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs, puis moteurs.

Il ne permet cependant pas d'explorer les fibres de la douleur.

C'est un examen le plus souvent inutile pour le diagnostic et la surveillance de la neuropathie diabétique. Son indication relève donc du spécialiste.

La neuropathie végétative

La neuropathie végétative ou dysfonction autonome est une complication fréquente, grave et souvent sous-estimée du diabète. La symptomatologie clinique de cette neuropathie peut gravement altérer la qualité de vie (gêne à l'alimentation, troubles digestifs pouvant aller jusqu'à l'incontinence fécale, intolérance à l'exercice, dysfonction érectile, hypersudation, anomalies de la contre-régulation de l'hypoglycémie...), voire engager le pronostic vital (mort subite). Dans ses formes cliniques majeures, elle est presque toujours associée à une neuropathie périphérique à type de polyneuropathie distale et à une microangiopathie rétinienne. Toutefois, les tests paracliniques parasymphatiques et sympathiques permettent de la **dépister précocement**, alors que l'examen neurologique clinique est encore normal.

La neuropathie végétative comporte :

Des manifestations cardiovasculaires et sudorales

La fréquence de la neuropathie autonome cardiaque (NAC) s'établit autour de 50 % des diabétiques. Bien qu'elle soit d'autant plus fréquente que le diabète est ancien et l'équilibre glycémique mauvais, la NAC est déjà rencontrée chez 15 % environ des patients dont le diabète est connu depuis moins d'un an. L'intérêt d'un diagnostic précoce au stade infraclinique réside dans le fait que la NAC pourrait être un marqueur précoce de la microangiopathie diabétique et qu'un surcroît de morbidité cardiovasculaire pourrait lui être attribué.

On peut dépister précocement :

- **Une dénervation cardiaque** parasympathique par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout. La dénervation cardiaque est responsable d'une perte du baroréflexe physiologique et majeure donc les fluctuations tensionnelles. Surtout, elle pourrait comporter selon certains auteurs un **risque de mort subite**, justifiant une surveillance particulière de ces diabétiques lors d'une anesthésie générale ou d'une hypoxie respiratoire. Toutefois, la dénervation cardiaque ne semble pas être la cause principale de la fréquence, particulière chez les diabétiques, de l'ischémie myocardique silencieuse.
- **Une hypotension orthostatique** avec chute de la pression systolique supérieure à 20 mmHg et chute de la pression diastolique supérieure à 10 mmHg est plus tardive. Elle témoigne d'une dénervation sympathique périphérique intéressant les membres inférieurs et le territoire splanchnique. Elle est aggravée par les traitements antihypertenseurs ou vasodilatateurs, par une éventuelle hypovolémie et une dénervation cardiaque.
 - Son traitement est difficile. On peut essayer la dihydroergotamine à doses fortes. En cas d'échec, on utilise la 9-alpha-fluorohydrocortisone (Fludrocortisone®). Celle-ci est particulièrement indiquée en cas d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie. L'association dihydroergotamine ou Gutron® et 9-alpha-fluorohydrocortisone donne parfois de bons résultats. Elle est toutefois dangereuse en cas d'hypertension artérielle de décubitus associée. La surélévation de la tête du lit de 15 cm, le port d'une contention élastique des membres inférieurs font partie des recommandations classiques, en pratique rarement prescrites aux diabétiques. De même, la vasopressine vespérale (Minirin®), l'indométacine (Indocid®), le pindolol (Visken®), les analogues de la somatostatine (Sandostatine®), la midodrine (Gutron®) préconisés chez les non-diabétiques peuvent difficilement être prescrits au long cours chez les diabétiques.
 - Le plus important est sûrement la **correction d'une éventuelle hypovolémie, la suppression des médicaments majorant l'hypotension orthostatique, la répartition dans le nycthémère des antihypertenseurs** en s'aidant au besoin d'un enregistrement Holter de la pression artérielle.
 - En cas d'hypotension orthostatique postprandiale, on peut conseiller un fractionnement des apports alimentaires. Heureusement, les formes sévères d'hypotension orthostatique sont rares chez les diabétiques et finissent le plus souvent par s'atténuer avec l'amélioration de l'équilibre glycémique.

- Pour certains auteurs, la **médiocalcose diabétique** avec son rail calcifié visible sur les radiographies des pieds et des jambes serait la conséquence d'une dénervation sympathique vasculaire.
- **Les troubles vasomoteurs** vont de la sympathicotomie avec peau glacée couverte de sueur pouvant faire croire à une artérite des membres inférieurs à la sympathicoplégie avec, à l'inverse, peau rosée, chaude, sèche et parfois pouls « bondissant ».
- **L'atteinte sudorale** est classique et fréquente dans le diabète : anhidrose prédominant aux membres inférieurs dont elle aggrave les troubles trophiques ou, au contraire, crises sudorales profuses qui peuvent donner le change avec une hypoglycémie.

Tests permettant de rechercher une dénervation cardiaque parasympathique

Variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde

Malade au repos pendant 15 min :

- enregistrement d'une dérivation de l'ECG lors de la respiration profonde (six expirations et six inspirations en 1 min) ;
- la différence entre fréquence inspiratoire maximale et fréquence cardiaque expiratoire minimale est normalement supérieure à 15 ; elle est considérée comme anormale lorsqu'elle est inférieure à 10.

Épreuve de Valsalva

Après une inspiration profonde, le malade réalise une expiration forcée à glotte fermée pendant 15 s. Une dérivation de l'ECG est enregistrée pendant l'épreuve et dans la minute qui suit l'épreuve. On mesure le rapport entre l'espace RR le plus long après l'épreuve (bradycardie réflexe) et l'espace RR le plus court en fin d'épreuve (tachycardie). Le rapport est normalement supérieur à 1,20. Il est considéré comme anormal s'il est inférieur à 1,20.

Variations de la fréquence cardiaque lors du passage de la position couchée à la position debout

Une dérivation de l'ECG est enregistrée, malade couché puis malade debout pendant 1 min. On mesurera le rapport de l'espace RR le plus long vers la 20^e seconde (ou le 30^e battement) après le lever (bradycardie réflexe) sur l'espace RR le plus court à la 10^e seconde (ou 15^e battement) après le lever (tachycardie initiale).

Ce rapport est normalement supérieur à 1,03. Il est considéré comme anormal lorsqu'il est inférieur à 1.

- La variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde est le test le plus sensible, permettant de dépister une dénervation cardiaque parasympathique partielle. Mais il n'est pas interprétable chez les patients ayant une pathologie broncho-respiratoire et après l'âge de 60 ans.
- La manœuvre de Valsalva est contre-indiquée en cas de rétinopathie proliférante en raison de la poussée hypertensive qu'elle induit, qui serait susceptible de provoquer une hémorragie rétinienne.

Des manifestations urogénitales

L'atteinte génitale est fréquente dans le diabète, se traduisant par une éjaculation rétrograde, secondaire à une atteinte sympathique du sphincter interne, et/ou par une impuissance.

- **L'éjaculation rétrograde**, en provoquant une anéjaculation alors que l'orgasme est normal, est cause d'infertilité. Elle peut être traitée soit par médicaments alpha-sympathiques (phényléphrine à doses maximales à prendre 2 h avant un rapport sexuel), soit par insémination artificielle après recueil des spermatozoïdes dans la première miction suivant une masturbation.
- **L'impuissance** atteindrait 30 % des diabétiques. Multifactorielle, elle est rarement due à une obstruction artérielle (syndrome de Leriche). Une fuite veineuse semble un peu plus fréquemment en cause.

Elle ne semble pas plus fréquemment endocrinienne chez le diabétique que chez le non-diabétique. Elle peut être exclusivement d'origine psychique, favorisée par le sentiment de dévalorisation induit par la maladie chronique et entretenu par une angoisse de performance.

Elle a surtout deux causes :

- d'une part, une **fibrose pénienne**, en particulier des corps caverneux ;
- d'autre part, une **neuropathie autonome**.

Causes de l'impuissance du diabétique insulino-dépendant

- Pathologie générale évolutive
- Iatrogène
- Déséquilibre glycémique
- Hormonale
- Psychogène
- Vasculaire (insuffisance artérielle)
- Neurologique

Enfin, l'impuissance peut être **aggravée par de nombreux médicaments**, dont pratiquement tous les antihypertenseurs, les fibrates, les diurétiques, les bêta-bloquants, les antihistaminiques anti-H₂, les médicaments à visée neuropsychique. Il importe d'insister sur **le caractère souvent multifactoriel de l'impuissance chez le diabétique, avec fréquemment une composante psychologique**.

Principaux médicaments susceptibles d'induire une impuissance

- Antihypertenseurs : pratiquement tous
- Hypolipémiants (fibrates)
- Psychotropes
- Antiulcéreux (anti-H₂)

Les examens à demander devant une impuissance chez un diabétique sont : une étude ultrasonique par doppler des artères péniennes, un dosage de la testostérone libre et de la prolactine, une débimétrie urinaire et des PSA.

Le traitement de l'impuissance est plus facile depuis la mise sur le marché du sildénafil (Viagra®). Néanmoins, celui-ci n'est actif que chez 60 % des patients diabétiques et les autres traitements ont encore une place dans l'arsenal thérapeutique. Le Viagra® est un médicament visant à restaurer l'érection ; il ne doit en aucun cas être administré dans les troubles de la libido, de l'éjaculation et/ou de l'orgasme qui doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

De plus, il faut respecter scrupuleusement les contre-indications du Viagra®, à savoir la prise de dérivés nitrés ou de donneurs de NO (molsidomine [Corvasal®]), d'activateurs des canaux potassiques (nicorandil [Adancor®, Ikorel®]). Par ailleurs, compte tenu des informations sur le risque de décès lors des rapports sexuels sous Viagra®, il importe de rappeler au patient que le rapport sexuel correspond à un effort physique. Le consensus cardiologique actuel est le suivant :

- Le Viagra® peut être prescrit sans arrière-pensée, quel que soit l'âge chez un sujet ayant une activité physique régulière, sans antécédent cardiovasculaire et ayant un examen clinique et un ECG normaux.
- Chez le sujet insuffisant cardiaque sévère, hypertendu non équilibré ou ayant un angor instable, le Viagra® est déconseillé.
- Chez le sujet ayant un angor stable, une HTA équilibrée, une insuffisance cardiaque compensée, ou associant plusieurs facteurs de risque et une absence d'activité physique habituelle, une épreuve d'effort permettra d'apprécier l'aptitude à l'activité sexuelle. Elle permettra de rassurer le malade sur la prise de Viagra® avant les rapports sexuels en rappelant que la prise concomitante de dérivés nitrés est contre-indiquée.

D'autres médicaments de la même classe que le Viagra® (inhibiteurs de la phosphodiesterase 5) peuvent être proposés : Cialis®, Levitra®. Si ces médicaments s'avèrent inefficaces, le malade doit être adressé en milieu spécialisé pour exploration et traitement de l'impuissance grâce aux techniques d'injections intracaverneuses. Après éducation du patient, les injections intracaverneuses peuvent être réalisées en auto-injections, qu'elles utilisent les prostaglandines PGE1 ou la moxisylyte.

Quoi qu'il en soit, les progrès actuels justifient une information sexuelle des diabétiques, dont le but n'est bien sûr pas de les inquiéter mais, au contraire, d'insister sur le fait que les problèmes sexuels ne sont pas une conséquence inéluctable du diabète et que d'éventuelles perturbations peuvent être traitées, voire guéries, si elles sont prises en charge précocement.

- **L'atteinte vésicale** est fréquente, mise en évidence par une altération de la débimétrie urinaire. Les formes évidentes sont rares et correspondent à des stades évolués, compliqués d'infection ou de rétention. En effet, le risque majeur est celui de la rétention d'urine, responsable d'une infection avec reflux vésico-urétéral menaçant le haut appareil. **L'échographie postmictionnelle**, examen anodin, permet d'en apprécier l'importance (de façon fiable au-dessus de 100 ml) et de vérifier l'absence de retentissement sur les voies urinaires. **Une exploration urodynamique spécialisée** s'impose pour décider de la conduite thérapeutique. Rappelons que les médicaments

anticholinergiques atropiniques (Ditropan®, Denoral®, collyres atropiniques, antidépresseurs tricycliques...) exposent à l'aggravation brutale de la rétention d'urine.

Des manifestations digestives

Elles peuvent intéresser tout le tube digestif, mais deux types de manifestations sont plus fréquents :

La gastroparésie avec achlorhydrie gastrique

L'achlorhydrie peut favoriser la pullulation microbienne responsable d'une déconjugaison des sels biliaires, participant à la pathogénie de la diarrhée diabétique. La gastroparésie peut se traduire par des troubles digestifs postprandiaux immédiats (sensation de satiété, pesanteur épigastrique, nausées, éructations malodorantes).

Ralentissant le transit gastrique, elle est un facteur d'**instabilité du diabète** avec notamment des **hypoglycémies postprandiales** d'horaire inhabituel. En retour, le déséquilibre du diabète et les troubles ioniques qui l'accompagnent favorisent la gastroparésie diabétique allant jusqu'à l'**intolérance digestive** avec vomissements, ramenant des aliments absorbés plus de 12 h auparavant.

Le traitement de la gastroparésie diabétique fait appel d'une part à la fragmentation des repas en évitant les aliments riches en fibres alimentaires, d'autre part aux médicaments prokinétiques : le métoclopramide (Primpéran®) ou la dompéridone (Motilium®) dopaminergiques, le cisapride (Prepulsid®), stimulant la libération de l'acétylcholine, et l'érythromycine (Érythrocline®) agoniste de la motiline. Par voie veineuse, la posologie de l'érythromycine est de 100 mg. Non parfaitement validée, la posologie usuelle par voie orale serait de 250 mg deux à trois fois par jour. Ces médicaments peuvent être associés, une bithérapie permettant d'obtenir en général une nette amélioration symptomatique. Toutefois, l'association Prepulsid®-Érythrocline® est formellement contre-indiquée en raison du risque d'allongement de QT.

Exceptionnellement, un bœzard gastrique doit être fragmenté à la pince sous contrôle endoscopique pour être évacué. Dans les cas les plus sévères avec gastroparésie résistante au traitement médicamenteux entraînant une gêne fonctionnelle sévère et une instabilité glycémique majeure, un traitement par injection de toxine botulique intrapylorique ou par neurostimulation extrinsèque peut aujourd'hui être proposé.

La diarrhée

Bien sûr, toutes les causes de diarrhée des non-diabétiques peuvent être retrouvées chez les diabétiques, mais il faut systématiquement éliminer une diarrhée provoquée par la prise de **biguanides** (Glucophage®, Stagid®, Glucinan®), une diarrhée avec stéatorrhée due à une **pancréatite chronique**, une diarrhée secondaire à une **hyperthyroïdie** associée au diabète ou encore une diarrhée due à une **maladie coeliaque** à laquelle ferait penser un syndrome de malabsorption.

La diarrhée diabétique elle-même est une diarrhée hydrique, fécale, non sanglante, indolore, présentant deux caractéristiques cliniques essentielles :

- la fréquence des selles allant de 10 à 30 selles par jour, impérieuses, survenant souvent après les repas et parfois la nuit ou à l'occasion d'une hypoglycémie. Elle s'accompagne dans 50 % des cas d'une incontinence anale ;
- l'évolution par poussées de quelques jours à quelques semaines, suivies d'un retour du transit à la normale ou même assez fréquemment d'une constipation. Cette rythmicité est donc bien différente de celle de la fausse diarrhée des constipés.

Fait particulier, cette diarrhée s'accompagne dans 50 % des cas d'une **stéatorrhée modérée**, sans déficit pancréatique externe ou atrophie villositaire, et sans syndrome de malabsorption majeure ni amaigrissement. À l'origine de cette stéatorrhée, on évoque soit une déconjugaison des sels biliaires par pullulation microbienne jéjunale dont témoigne l'efficacité parfois spectaculaire des antibiotiques à large spectre (cyclines ou ampicilline) ou du métronidazole (Flagyl®), soit un trouble de l'absorption des sels biliaires expliquant l'effet thérapeutique de la cholestyramine (Questran®). Différents ralentisseurs du transit ont également été proposés : le lopéramide (Imodium®), analogue structurel des opiacés, la clonidine (Catapressan®), ayant un effet alpha-2-adrénérique, l'indométacine (Indocid®), antiprostaglandine, la somatostatine (Sandostatine®), inhibant les sécrétions et la motilité digestives, mais risquant d'aggraver une éventuelle gastroparésie.

La dysautonomie diabétique

Elle peut encore être responsable de :

- **troubles pupillaires** fréquents, mais un signe d'Argyll Robertson avec son myosis serré est exceptionnel ;
- **troubles trophiques**, dominés par les maux perforants plantaires et par l'ostéo-arthropathie diabétique (pied de Charcot) ;
- **déficits endocriniens**, notamment d'un hyporéninisme-hypoaldostéronisme, parfois responsable d'une hyperkaliémie avec acidose tubulaire.

Le diagnostic de neuropathie diabétique est donc en général aisé, l'association à d'autres complications du diabète ainsi que l'association d'une neuropathie somatique et d'une neuropathie végétative sont très évocatrices du diagnostic sans qu'il soit besoin de recourir aux explorations électrophysiologiques ou à l'étude du liquide céphalorachidien. Ces examens ne sont utiles qu'en cas de difficultés diagnostiques et leur prescription relève donc de spécialistes (neurologues). Ils ne sont en aucune façon des examens de surveillance du diabétique, qu'il y ait ou non une neuropathie clinique.

Traitement de la neuropathie diabétique

Le traitement repose d'abord sur l'équilibre aussi parfait que possible du diabète, véritable traitement préventif de la neuropathie diabétique.

Les médicaments à visée physiopathologique font l'objet de recherches :

Les inhibiteurs de l'aldose réductase

Les inhibiteurs de la glycation protéique, les gangliosides, la supplémentation alimentaire en myo-inositol et en acide gamma-linolénique sont en cours d'évaluation.

Traitement de la neuropathie douloureuse

La prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse est de 15 à 20 % chez les patients diabétiques de type 2 et d'environ 5 % chez les patients diabétiques de type 1. Un tiers des neuropathies diabétiques s'accompagnent de douleurs ou de dysesthésies douloureuses. Les douleurs sont souvent spontanément régressives en quelques mois. Toutefois, lorsqu'elles persistent plus d'un an, elles ne cèdent généralement pas spontanément et peuvent se prolonger pendant des années, retentissant sur le moral et entravant la vie quotidienne du patient. Leur traitement fait appel à **divers médicaments : on a le choix en première intention entre 2 classes de médicaments** :

- **les antiépileptiques** : gabapentine (Neurontin®), prégabaline (Lyrica®). La gabapentine a prouvé son efficacité sur les douleurs neuropathiques dans des études de niveau A. La posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Il est conseillé de débiter le traitement par 300 mg/jour en 3 prises et d'augmenter par paliers de 7 j (la dose efficace allant de 1200 à 3600 mg/jour en 3 prises). La tolérance du médicament est parfois médiocre (asthénie, nausées, vertiges, somnolence notamment). La prégabaline a également prouvé son efficacité dans des études de niveau A. Il convient d'adapter la dose à la fonction rénale. Il est recommandé de commencer à 150 mg/jour en 2 prises puis d'augmenter tous les 3 à 7 j de 150 mg jusqu'à 300 à 600 mg/jour en 2 prises. Compte tenu d'un risque de syndrome de sevrage, l'arrêt doit être progressif. Les effets secondaires sont là aussi parfois une limite à l'utilisation de ce médicament (vertiges, asthénie, nausées, prise de poids...). Le niveau de preuve est plus faible concernant les autres anti-épileptiques et en particulier pour le clonazépam (Rivotril®) qui ne dispose pas d'AMM dans l'indication « douleurs de neuropathie » et qui, en outre, de par le risque de dépendance physique et psychique, est soumis depuis le 2 janvier 2012 à une prescription limitée (réservée aux neurologues pour l'initiation du traitement) sur des ordonnances dites « sécurisées » ;
- **les antidépresseurs** :
 - les antidépresseurs tricycliques : imipramine (Tofranil®), la clomipramine (Anafranil®) ou amitriptyline (Laroxyl®) : l'effet antalgique apparaît souvent plus rapidement que l'effet antidépresseur avec parfois une posologie différente, plus faible ou plus forte. La dose de départ est de 10 à 25 mg par jour en une prise vespérale de manière à favoriser le sommeil et à limiter les effets sédatifs dans la journée. La dose est augmentée de 10 à 25 mg une à deux fois par semaine. La dose d'entretien efficace est habituellement de 50 à 100 mg par jour (le plus souvent 75 mg/jour) et le traitement est à poursuivre pendant au moins trois semaines avant de conclure à son inefficacité. Les effets secondaires sont dose-dépendants et dominés par les effets sédatifs, les effets anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, l'aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire, la rétention aiguë d'urine, troubles de l'accommodation), les effets adrénolytiques (l'impuissance, l'hypotension orthostatique). Les contre-indications sont principalement l'adénome de prostate, les troubles du rythme cardiaque, l'infarctus récent et le glaucome,

- les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : duloxétine (Cymbalta®) : la dose de 60 mg permet d'obtenir l'effet antalgique maximal. Il convient de débiter à 30 mg/jour pendant 7 j. Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, les nausées, les vertiges, la constipation, la sécheresse de la bouche, une perte d'appétit. Il ne doit pas être prescrit en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'insuffisance rénale sévère et de glaucome à angle fermé non contrôlé,
- la venlafaxine (Effexor®) a prouvé son efficacité dans la neuropathie douloureuse du diabète mais n'a pas l'AMM,
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la paroxétine (Deroxat®), le citalopram (Seropram®) et la fluoxétine (Prozac®) n'ont pas d'efficacité dans la neuropathie douloureuse ;
- dans les formes les plus sévères, on peut être amené de façon exceptionnelle à recourir à des antalgiques majeurs de niveau 3, de type morphine *per os* (*oxycodone à libération prolongée* : *Oxynorm®* et *Oxycontin®*) ou fentanyl transdermique (Durogesic®).

L'anesthésie loco-régionale par bloc sciatique poplitée externe par exemple (infusion continue et/ou bolus de Naropéine® ou de xylocaïne), dont l'utilisation est limitée aux douleurs rebelles aux antalgiques *per os* ou IV, est réservée aux patients hospitalisés.

Si la douleur est peu intense ($< 3/10$), on peut utiliser un antalgique de palier 1. En cas de douleurs plus intenses ($> 3/10$), on utilisera un antiépileptique ou un antidépresseur.

En cas d'efficacité $< 30\%$ à la dose maximale efficace, il convient de changer de classe médicamenteuse antalgique. Quelle que soit la molécule utilisée, si l'efficacité est seulement partielle à la dose maximale efficace ($> 30\%$), il convient d'ajouter une deuxième classe médicamenteuse antalgique.

En troisième intention, on peut utiliser le tramadol ou un morphinique.

Le questionnaire DN4

Interrogatoire du patient

Question 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ? (Oui/non)

- brûlure
- sensation de froid douloureux
- décharges électriques

Question 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou à plusieurs des symptômes suivants ? (Oui/non)

- fourmillements
- picotements
- engourdissements
- démangeaisons

Examen du patient

Question 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence...

- une hypoesthésie au tact ?
- une hypoesthésie à la piqûre ?

Question 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par frottement ?

Oui = 1 point

Non = 0 point

Score du patient sur 10 points

Valeur seuil pour le diagnostic de douleur neuropathique : 4/10

Pour en savoir plus

Bouche P, Vallat JM. Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples. Paris: Doin; 1992.

Boulton AJM. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP, editors. The Diabetes Annual. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 192.

L'impuissance chez le diabétique. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris: Flammarion; 1994. p. 303-59.

Lalej-Bennis D, et al. Prescribing Viagra in diabetic patients. Diabetes Metab 2000;26(5):416-20.

Said G. Comment j'explore et comment je traite une neuropathie diabétique : le point de vue du neurologue. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris: Flammarion; 1994. p. 219-25.

Hartemann A, et al. Painful diabetic neuropathy : diagnosis and management. Working Group on the Diabetic Foot from the French-speaking Society of Diabetology. Diabetes Metab 2011;37(5):377-88.

- La glomérulopathie diabétique complique 25 à 30 % des diabètes insulino-dépendants.
- Elle doit être dépistée au stade de néphropathie débutante grâce aux dosages répétés de la microalbuminurie.
- Son évolution peut être prévenue ou ralentie par un bon équilibre glycémique associé à une prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (sartan) en cas d'intolérance aux IEC.
- Au stade de néphropathie patente, le traitement de l'hypertension artérielle comprenant un IEC ou un sartan permet de ralentir l'évolution inexorable vers l'insuffisance rénale terminale.

La glomérulopathie diabétique

Elle a été étudiée essentiellement chez le diabétique insulino-dépendant mais elle concerne également le diabétique non insulino-dépendant. C'est d'ailleurs chez un diabétique non insulino-dépendant qu'ont été décrites par Kimmelstiel et Wilson les lésions histologiques de glomérulo-hyalinosclérose nodulaire caractéristiques de la glomérulopathie diabétique.

La principale manifestation de la glomérulopathie diabétique est l'augmentation de l'**albuminurie** que l'on peut aujourd'hui dépister précocement grâce aux dosages immunologiques.

Données épidémiologiques

- **Prévalence** d'une albuminurie supérieure à 30 mg/24 h : 20 à 30 % chez les DID et les DNID.
- **Risque** cardiovasculaire multiplié par 10 chez les DID et multiplié par 3 chez les DNID.
- **Décès en insuffisance rénale terminale** : 20 % des DID, 5 % des DNID.
- Environ un tiers des nouveaux dialysés chaque année en France sont diabétiques (environ 2300) contre 65 % aux États-Unis.
- Compte tenu de l'espérance de vie limitée en dialyse, 20 % environ des dialysés en France sont diabétiques contre 40 % aux États-Unis, dans les pays scandinaves et à la Réunion.
- 80 % des **diabétiques dialysés** sont des diabétiques de type 2.

La glomérulopathie patente

Classiquement, on parle de néphropathie diabétique patente lorsque l'albuminurie dépasse 300 mg/24 h (soit une protéinurie supérieure à 500 mg/24 h,

correspondant au dosage de l'albumine et des immunoglobulines). Il existe alors en général une hypertension artérielle supérieure à 140/90 mmHg.

Pour confirmer le diagnostic, il suffit de vérifier l'absence d'autre pathologie uro-néphrologique (la taille des reins est normale et l'échographie ne révèle pas d'anomalie des voies urinaires) et de s'assurer de l'existence d'une rétinopathie diabétique, le plus souvent sévère.

L'absence de rétinopathie diabétique doit en effet amener à réviser le diagnostic et, en tout cas, à demander l'avis d'un néphrologue qui décidera de l'opportunité éventuelle d'une ponction biopsie rénale.

À ce stade, la clairance glomérulaire peut encore être normale, mais elle décroît inexorablement. Le taux de décroissance est variable d'un malade à l'autre, mais constant chez le même malade. En l'absence de traitement, la diminution de la clairance glomérulaire est en moyenne de 1 ml/min/mois, si bien qu'en sept ans en moyenne, l'heure de l'épuration extrarénale est arrivée.

Mesures thérapeutiques

Cette évolution inexorable peut aujourd'hui être ralentie grâce à un certain nombre de mesures :

- La plus importante est le **traitement antihypertenseur**, au besoin en recourant à deux, voire trois antihypertenseurs, avec pour objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. Parmi les antihypertenseurs, une place privilégiée est occupée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, en raison de leur rôle spécifique de protection néphronique. Cette protection pourrait s'expliquer par la baisse de la pression hydrostatique intraglomérulaire de filtration que les IEC provoquent en induisant une vasodilatation de l'artère efférente glomérulaire (voir figure 21.2). Leur efficacité a été démontrée, y compris à faibles doses infra-antihypertensives en association à un traitement antihypertenseur classique. Le bénéfice du traitement par les antirécepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA 2) sur l'évolution de la néphropathie diabétique patente du diabétique de type 2 a été démontré par les études IDNT avec l'irbésartan, RENAL avec le losartan. Il s'agit sûrement d'un effet classe. En pratique clinique, on peut retenir le bénéfice spécifique du traitement anti-angiotensine-2 en commençant par les IEC, aussi efficaces et moins chers, qu'on remplacera, en cas de survenue d'une toux ou d'une allergie, par des sartans. L'association IEC-sartan comporte un risque d'hyperkaliémie. L'indication relève du spécialiste.
- À ce stade, il semble illusoire de rechercher un parfait équilibre du diabète si c'est au prix d'un risque trop élevé d'hypoglycémies sévères. Néanmoins, on essaiera d'obtenir **un équilibre « acceptable »** avec une HbA1c inférieure à 8 % (glycémie moyenne inférieure à 1,80 g/l).
- **Sont également souhaitables :**
 - un **régime modérément hypoprotidique** autour de 0,8 g/kg/jour (viande à un repas sur deux, fromage à un repas sur deux) ;
 - une **correction de l'hyperlipidémie**, soit par statine, soit même par fibrates. L'une et l'autre molécule auraient un effet bénéfique sur l'albuminurie.

- Enfin, il importe de dépister et d'assurer le traitement d'une infection urinaire, d'éviter l'aggravation de la détérioration de la fonction rénale par les médicaments néphrotoxiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides... ou l'injection intravasculaire de produit iodé (artériographie).
- Chez le diabétique de type 2, la metformine est formellement contre-indiquée dès que la clairance de la créatinine devient inférieure à 30 ml/min ; lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, la posologie de la metformine doit être réduite à un seul comprimé à 850 ou 1000 mg par jour. Le seul sulfamide autorisé lorsque la clairance devient inférieure à 50 ml/min est le glipizide (Glibénèse®) en raison de sa demi-vie courte. Cependant, les glinides (Novonorm®) peuvent également être utilisés. L'utilisation des gliptines à demi-dose est en cours d'évaluation. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, l'insuline est le seul recours.

Calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft approchée

Clairance de la créatinine = $\{(140 - \text{âge}) / \text{créatinine} (\mu\text{mol/l})\} \times 1$ (femme) ou $1,25$ (homme)

La formule de Cockcroft surestime la clairance glomérulaire lorsque l'IMC est supérieur à 30 et le sous-estime chez les personnes de plus de 65 ans. Elle tend actuellement à être remplacée par la formule dite « MDRD » (*modification of diet in renal diseases*) qui nécessite l'emploi d'un calculateur en accès libre sur Internet ou de calculettes individuelles.

Des études sont en cours avec le dosage de la cystatine C.

Grâce à un tel traitement, il est possible de réduire la décroissance de la fonction glomérulaire de 1 ml/min/mois à 0,1 ml/min/mois et de retarder l'heure de l'insuffisance rénale terminale de 15 ans. Néanmoins, nombre de ces patients diabétiques insulino-dépendants ou diabétiques non insulino-dépendants n'atteindront pas le stade de la dialyse ou de la greffe rénale en raison de complications cardiovasculaires particulièrement sévères. En effet, la néphropathie diabétique se complique souvent d'une véritable angiopathie maligne associant à une microangiopathie sévère une athérosclérose accélérée responsable d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, d'artérite des membres inférieurs. C'est pourquoi, si le traitement antihypertenseur tient la première place, il importe également de ne pas renoncer à un équilibre acceptable du diabète, de traiter l'hyperlipidémie, de mettre tout en œuvre pour obtenir l'arrêt d'une intoxication tabagique, de prescrire un traitement antiplaquettaire par aspirine à faibles doses (160 mg/jour). La recherche d'une

Intervenir au stade de néphropathie incipiens (albumine entre 30 et 300 mg/24 h)

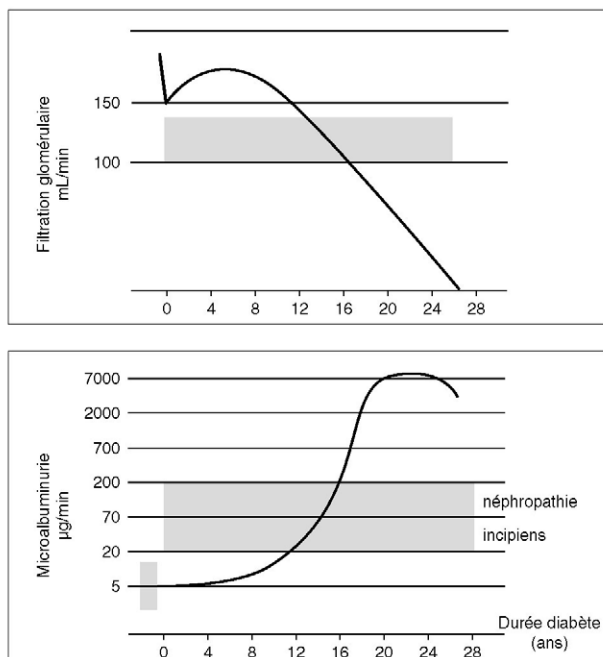


Figure 21.1
Néphropathie débutante : histoire naturelle.

ischémie silencieuse et une exploration par écho-doppler des vaisseaux du cou sont indispensables pour un traitement suffisamment précoce des lésions d'athérome.

Insistons ici sur la nécessité d'évaluer le risque podologique pour instituer une prévention en cas d'artérite ou de déficit sensitif (grade 1) (figure 21.1).

La glomérulopathie incipiens

C'est donc avant le stade de la néphropathie patente qu'il faut intervenir. Cela est aujourd'hui possible grâce au dosage immunologique de l'albuminurie permettant de dépister l'élévation initiale. On parle de micro-albuminurie lorsque l'albuminurie se situe entre 30 et 300 mg/24 h (ou 20 à 200 µg/min, ou encore 20 à 200 µg/l). Le recueil urinaire peut être fait sur 24 h, ou sur la nuit, ou encore sur simple miction, mais si la valeur prédictive négative du dosage sur simple échantillon est excellente, sa valeur prédictive positive est insuffisante. Une valeur inférieure à 20 µg/l est donc suffisante, mais une valeur supérieure nécessite confirmation par dosage sur urine de la nuit ou sur urine des 24 h.

Le dosage de la microalbuminurie : quand ? Comment ? Pourquoi ?

La microalbuminurie fait partie du bilan annuel du diabétique. Elle n'est dosée plus fréquemment que si elle est positive, c'est-à-dire supérieure à 20 µg/min ou 30 mg/24 h. En raison de la difficulté d'obtenir un dosage d'urines sur 24 h, il est proposé de faire un dosage du rapport albuminurie/créatininurie sur échantillon.

Elle n'est en rapport avec le diabète que si elle est retrouvée plusieurs fois et si on a éliminé une pathologie urinaire, en particulier une infection urinaire ou une hématurie (ECBU) et/ou une autre pathologie rénale.

L'échographie permet de vérifier la taille des reins et la normalité des voies urinaires.

Elle a une double signification :

- Elle peut être le symptôme d'une **néphropathie diabétique débutante** (diabète de type 1, diabète de type 2). Il existe le plus souvent une rétinopathie sévère. La pression artérielle s'élève progressivement.
- Elle peut être le marqueur d'une **glomérulopathie vasculaire non spécifique**, en particulier chez le diabétique de type 2 obèse, hypertendu, hyperlipidémique, et témoigne alors d'une **macroangiopathie diffuse avec un risque coronarien augmenté**.

Précautions diagnostiques

Toutefois, le diagnostic de néphropathie diabétique débutante ou néphropathie « incipiens » nécessite un certain nombre de précautions :

- En effet, il existe une **grande variabilité physiologique** d'un jour à l'autre de l'albuminurie et il faut s'assurer de la permanence de cette microalbuminurie au moins à deux dosages sur les urines de la nuit ou sur les urines des 24 h.
- Un déséquilibre aigu du diabète peut être à **lui seul** responsable d'une augmentation de l'albuminurie. Il faut donc contrôler le dosage en période d'équilibre métabolique stationnaire, voire après correction d'un déséquilibre métabolique.
- Il faut bien sûr vérifier l'absence de **leucocyturie** ou d'hématurie grâce à un examen cytotactériologique urinaire.
- S'assurer de l'absence **d'autres pathologies uro-néphrologiques** susceptibles d'expliquer la microalbuminurie.
- La **pression artérielle** est le plus souvent encore normale, bien qu'elle commence déjà à s'élever. Une hypertension artérielle sévère (> 160/95 mmHg) serait alors plutôt en faveur d'une hypertension artérielle idiopathique, responsable d'une néphroangiosclérose.
- Enfin, le plus souvent, il existe déjà une **rétinopathie**, parfois même évoluée, mais l'absence de rétinopathie diabétique ne permet pas à ce stade de récuser le diagnostic de néphropathie diabétique débutante.

Les cinq stades de la néphropathie diabétique

Stade I : néphropathie fonctionnelle

- Augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire.
- Augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %.
- Pression artérielle normale.
- Albuminurie normale.

Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique

Stade III : néphropathie incipiens

- Augmentation de la filtration glomérulaire.
- Augmentation de l'albuminurie > 20 mg/min (croissance annuelle de 20 à 50 %).
- Augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg (« micro-HTA »).

Stade IV : néphropathie clinique

- Dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus.
- Hyalinose artériolaire (touchant les artéioles glomérulaires afférente et efférente).
- Diminution de la filtration glomérulaire.
- Protéinurie croissante.
- Hypertension artérielle (> 140/90 mmHg).

Stade V : insuffisance rénale terminale

- Obstructions glomérulaires.
- Filtration glomérulaire < 10 ml/min.
- HTA volodépendante.

Au stade de « néphropathie incipiens », la clairance glomérulaire n'est pas normale mais augmentée, pouvant atteindre 150 à 200 ml/min. Elle commence à décroître lorsque la microalbuminurie dépasse 70 mg/24 h et est encore normale lorsque la néphropathie patente apparaît (albuminurie > 300 mg/24 h – voir figure 21.1).

Diagnostic de néphropathie incipiens

- Microalbuminurie entre 30 et 300 mg/24 h à plusieurs reprises (20 à 200 mg/min).
- En l'absence d'un déséquilibre aigu du diabète.
- ECBU normal, pas d'autre pathologie uro-néphrologique.
- Le plus souvent, rétinopathie sévère.

Un certain nombre de travaux et d'expériences cliniques laissent penser que la mise en route d'une équilibration parfaite du diabète, associée à un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, devrait permettre d'éviter, au moins dans un certain nombre de cas, l'évolution vers

la glomérulopathie diabétique patente. **L'objectif est d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg**, au besoin en associant un diurétique potentialisant l'action de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, parfois au prix d'une discrète élévation initiale de la créatininémie (cette élévation ne doit pas cependant dépasser 25 %). On surveillera alors régulièrement l'évolution de la microalbuminurie, de la créatininémie et du ionogramme sanguin, en particulier de la kaliémie. Il importe également de **traiter une hyperlipidémie et de corriger un régime éventuellement trop riche en protides**.

Traitement de la néphropathie incipiens

- Équilibre parfait du diabète.
- Régime hypoprotidique 0,8 g/kg/jour.
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC ou angiotenseur AT1 de l'angiotensine 2 [ARA-2]).

Les facteurs de risque de la glomérulopathie

Si 50 à 60 % des diabétiques insulino-dépendants développent une rétinopathie sévère, seulement 25 à 30 % développent une glomérulopathie diabétique. De même, alors que l'incidence de la rétinopathie sévère reste constante avec le temps après 20 ans d'évolution du diabète, autour de 3 %, l'incidence de la glomérulopathie diabétique décroît après 20 ans de diabète pour se situer au voisinage de 3 %. La glomérulopathie diabétique apparaît donc essentiellement dans les 25 premières années de la maladie et très peu ultérieurement (voir figure 21.2).

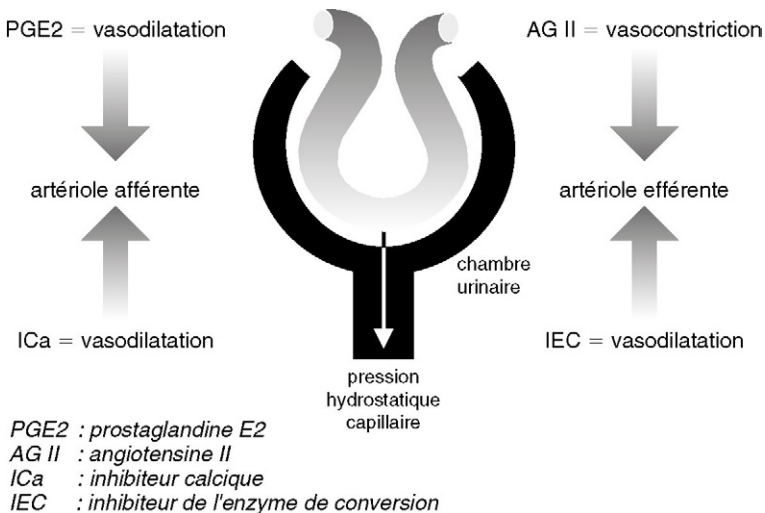


Figure 21.2
Action des IEC sur l'hémodynamique intrarénale.

Tout se passe comme s'il existait des facteurs de susceptibilité ou de protection. De nombreuses équipes de chercheurs tentent de déceler ces facteurs de risque, plusieurs études épidémiologiques ayant montré une agrégation familiale ou ethnique, avec une augmentation de la prévalence chez les Noirs américains ou les Indiens pimas. On retient comme hypothèses une hérédité d'hypertension artérielle essentielle, une susceptibilité familiale à l'hyperlipidémie, une hérédité d'athérosclérose prématurée, l'existence d'une hypotrophie fœtale.

Quoi qu'il en soit, la néphropathie diabétique semble témoigner d'une souffrance endothéliale diffuse précédant l'élévation de la microalbuminurie. Avant même l'élévation de l'albuminurie, on retrouve en effet des troubles de la perméabilité capillaire, peut-être favorisés par une diminution de la charge anionique membranaire portée essentiellement par les héparanes sulfates, une dyslipidémie avec diminution du HDL-cholestérol, peut-être par défaut d'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale, des troubles de la crase sanguine avec notamment une augmentation du facteur de Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales.

Ainsi, la néphropathie diabétique fait le pont entre la microangiopathie et la macroangiopathie. L'atteinte rénale accélère la macroangiopathie mais, à l'inverse, une prédisposition génétique à l'athérosclérose pourrait être un facteur de susceptibilité de la microangiopathie glomérulaire.

Facteurs de risque de la glomérulopathie diabétique

- Mauvais équilibre glycémique.
- Hérédité de néphropathie diabétique.
- Hérédité d'hypertension artérielle essentielle ?
- Hérédité d'athérosclérose ?
- Insulinorésistance ?
- Hyperlipidémie ?
- Régime hyperprotido-lipidique ?
- Hypotrophie fœtale ?

Les particularités de la glomérulopathie du DNID de plus de 50 ans

Il ne semble pas exister de différence entre la néphropathie observée chez les diabétiques insulino-dépendants et celle observée chez les diabétiques non insulino-dépendants jeunes, âgés de moins de 30 ans (par exemple, les Indiens pimas). En revanche, en ce qui concerne les diabétiques non insulino-dépendants âgés de plus de 50 ans, formant l'essentiel de la cohorte diabétique de la France métropolitaine, un certain nombre de distinctions doivent être apportées :

- La déchéance néphronique spontanée semble souvent moins rapide, se situant en moyenne à 0,5 ml/min/mois.
- Il ne semble exister ni hyperfiltration glomérulaire ni hypertrophie rénale, caractéristiques de la glomérulopathie fonctionnelle diabétique du sujet jeune.

- L'association à la rétinopathie diabétique est moins constante. Dans 50 % des cas environ, il n'y aurait pas de rétinopathie diabétique sévère, mais une absence de rétinopathie ou une rétinopathie minimale.
- En l'absence de rétinopathie diabétique, l'histologie rénale conclut dans un tiers des cas à une glomérulopathie diabétique typique, dans un tiers des cas à une glomérulopathie d'autre étiologie et dans un tiers des cas à une glomérulopathie « vasculaire non spécifique », dont la pathogénie fait intervenir non seulement le diabète, mais aussi l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'obésité et l'athérosclérose.

La constatation d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 n'ayant pas de rétinopathie diabétique n'a donc pas la même signification que chez un diabétique de type 1 ayant une rétinopathie sévère.

Elle doit d'abord être considérée comme un **marqueur de risque vasculaire**, avec notamment un risque de mortalité coronarienne dans les 10 ans multiplié par trois.

Les anti-angio-2 (IEC ou sartan) ont un effet favorable de néphroprotection et de cardioprotection, tandis que les inhibiteurs calciques cardioprotecteurs n'ont pas d'effet néphroprotecteur comparable.

Caractéristiques de la glomérulopathie diabétique

- Albuminurie augmentée.
- Pression artérielle élevée.
- Rétinopathie sévère.

Les infections urinaires

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les diabétiques mal équilibrés ayant une glycosurie importante ou chez les femmes diabétiques après 50 ans, ou encore lorsqu'il existe une vessie neurogène avec résidu postmictionnel.

En dehors de ces facteurs favorisants, il ne semble pas que l'infection urinaire soit plus fréquente chez les diabétiques. Elle est, en revanche, volontiers latente et a finalement des conséquences plus graves que chez les non-diabétiques. C'est pourquoi les mesures de simplification diagnostiques et thérapeutiques proposées pour les non-diabétiques ne peuvent s'envisager qu'avec prudence chez les diabétiques n'ayant pas de complication et présentant un bon équilibre glycémique.

Les infections urinaires basses

Le diagnostic repose sur un examen cytbactériologique urinaire de milieu de miction, prélevé **sans sondage** et porté rapidement au laboratoire. Une concentration égale ou supérieure à 10^5 germes/ml affirme l'infection urinaire. La présence de leucocytes altérés authentifie la pyurie. L'antibiogramme doit toujours compléter l'identification des germes.

La recherche d'une infection urinaire latente n'est plus justifiée chez les femmes diabétiques bien équilibrées, n'ayant pas de complication de microangiopathie, n'ayant pas d'antécédent d'infection urinaire symptomatique, non enceinte. En effet, dans ces situations, il n'a pas été démontré qu'un traitement antibiotique entraînait moins de récurrence ou de complication uro-néphrologique.

En dehors de cette situation, la recherche doit être systématique une fois par an, même en l'absence de symptôme. Toutefois, cette recherche peut être faite par des bandelettes dépistant leucocyturie et nitrites, dont la valeur prévisionnelle est de 98 %, si la recherche est faite dans de bonnes conditions (sur des urines ayant stagné 3 h dans la vessie). En cas de positivité, on demandera systématiquement un ECBU avec antibiogramme.

L'infection urinaire peut se traduire par une cystite avec brûlures mictionnelles, pollakiurie et pyurie sans fièvre. Mais qu'elle soit découverte lors d'un examen systématique (fait chez une femme à risque) ou révélée par une cystite, l'infection urinaire chez le diabétique justifie la même conduite :

- traitement de 8 j par antibiotiques à diffusion urinaire et contrôle de la normalisation de l'ECBU ;
- dépistage d'une atteinte parenchymateuse rénale que ferait suspecter une douleur lombaire, ou de la fièvre, ou une récurrence au même germe ;
- recherche d'une prostatite chez l'homme qui nécessiterait un traitement antibiotique adapté prolongé au moins quatre semaines. Les antibiotiques utilisés sont le cotrimoxazole (Bactrim®), les fluoroquinolones *per os* (Ofloxacet®, Ciflox®). La Noroxine®, efficace dans le traitement de la cystite, n'a pas une assez bonne diffusion tissulaire pour le traitement d'une prostatite ou d'une pyélonéphrite. Dans les formes graves, il convient de débiter une antibiothérapie par voie parentérale et d'associer pendant 2 à 3 j un aminoside (Nétramicine®, Amiklin®) ;
- recherche chez la femme d'une cause gynécologique favorisante et, chez l'homme, d'une uropathie malformative.

En cas de récurrence chez la femme, et d'emblée chez l'homme, on demandera une échographie des reins et des voies urinaires, à la recherche notamment d'un résidu postmictionnel qui pourrait être secondaire à une vessie neurogène. L'établissement d'un simple calendrier mictionnel suffit parfois à révéler une mauvaise hygiène mictionnelle avec seulement une ou deux mictions par jour.

L'urographie intraveineuse, avec les précautions classiques, reste un examen irremplaçable pour visualiser la voie urinaire et rechercher une classique anomalie congénitale ou acquise.

Parallèlement, les mesures préventives usuelles sont enseignées : boissons abondantes assurant des mictions assez fréquentes et aussi complètes que possible, diminution de la glycosurie par un bon contrôle du diabète, traitement de la constipation, miction postcoïtale et technique d'essuyage périnéal limitant la contamination génitale à point de départ anal. En cas de cystites récidivantes, les traitements au long cours discontinus sont discutés en raison du risque de sélection de germe. A été proposé l'usage de lactobacilles oral ou vaginal, des vaccins sont en voie de développement.

Règles pratiques d'hygiène à conseiller à toute femme atteinte de cystite récidivante

- Boire beaucoup pour uriner toutes les 3 h.
- Avoir une miction de nuit et en profiter pour boire à nouveau.
- Prendre le temps d'uriner et de vider complètement la vessie.
- Boire de l'eau, mais éviter toute boisson alcaline comme l'eau de Vichy.
- Faire une toilette vulvaire simple.
- Éviter les toilettes excessives avec des produits irritants qui altèrent des défenses vaginales. La flore vaginale doit être respectée. Les traitements antibiotiques prescrits trop facilement favorisent le développement des mycoses. Les tampons internes vaginaux périodiques, qui favorisent une infection vaginale, sont déconseillés.
- Uriner dans la demi-heure qui suit un rapport sexuel.
- Prendre plutôt une douche qu'un bain.
- Essuyer d'avant en arrière après une selle, pour éviter une contamination vulvaire.
- Corriger les troubles fonctionnels intestinaux.
- Ces règles simples, lorsqu'elles sont appliquées, supprimeraient 85 % des cystites récidivantes.

Les infections aiguës du haut appareil

Elles peuvent se traduire par une **pyélonéphrite aiguë** typique avec douleurs lombaires et fièvre, mais elles peuvent aussi se manifester par une fièvre isolée ou même n'entraîner qu'un déséquilibre apparemment inexplicable du diabète.

Elles justifient l'**hospitalisation**, permettant après hémocultures et ECBU la mise en route d'une antibiothérapie par voie initialement parentérale, puis per os, poursuivie au moins trois semaines. Compte tenu de la gravité potentielle de la pyélonéphrite aiguë chez le diabétique, l'examen radiologique le plus approprié pour apprécier à la fois l'état de la voie excrétrice et l'état du rein est la **tomodensitométrie** avec injection d'iode, suivie de clichés urographiques. Elle permet de diagnostiquer les **abcès du rein**, plus fréquents chez les diabétiques, nécessitant une antibiothérapie adaptée, initialement parentérale, puis per os et prolongée (six à huit semaines per os).

La nécrose papillaire

C'est la séquestration ischémique ou dégénérative de l'ensemble ou d'une partie des papilles rénales en aval de la jonction cortico-médullaire. Le traitement des infections urinaires et des uropathies obstructives a rendu cette complication beaucoup plus rare chez le diabétique aujourd'hui.

La pyélonéphrite chronique

La pyélonéphrite chronique, secondaire aux infections aiguës répétées du haut appareil ou aux infections urinaires chroniques favorisées par la stase et le reflux, reste longtemps asymptomatique. Elle est souvent découverte à un stade tardif

de l'évolution de l'insuffisance rénale. Elle est en règle associée à la glomérulosclérose.

Il est en fait rare que son expression domine : leucocyturie-bactériurie, hypertension artérielle inconstante, protéinurie minime, de type tubulaire, absence de syndrome œdémateux, fuite sodée importante et parfois acidose tubulaire, anémie marquée, reins atrophiques, asymétriques, bosselés, aux cavités dilatées et aux corticales amincies.

La néphropathie due aux produits de contraste iodés

Incidence de l'insuffisance rénale aiguë après produit de contraste iodé chez les patients diabétiques en fonction de la créatininémie

Créatininémie	Incidence
< 135 mmol/l	≈ 0
Entre 135 et 180 mmol/l	50 %
Entre 180 et 360 mmol/l	75 %
> 360 mmol/l	95 %

Les examens en cause sont non seulement l'urographie intraveineuse, mais aussi les angiographies, la cholécystographie, la cholangiographie, la tomodesitométrie avec injection.

Attention : l'angiographie rétinienne à la fluorescéine ne comporte pas de produit de contraste iodé et ne justifie donc pas les mêmes précautions.

Protocole d'hydratation des diabétiques avant l'injection de produits de contraste iodés

L'injection de produits de contraste iodés comporte un **risque d'insuffisance rénale aiguë chez les diabétiques**.

Ce risque dépend :

- de l'état de la **fonction rénale**. Il est extrême lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min, soit une créatininémie supérieure à 200 μ mol/l pour un sujet adulte de corpulence normale. Il est alors indispensable de prévenir préalablement les néphrologues ;
- de l'état d'hydratation du sujet ;
- de la quantité de produit iodé et de la répétition d'examens iodés ;
- de l'association à des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Il est indispensable d'avoir non seulement une **créatininémie avant l'examen**, mais aussi de contrôler la diurèse et de mesurer la créatininémie **48 h après l'examen**.

Arrêter, si possible, avant l'examen : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, médicaments néphrotoxiques type AINS, aminosides. Ne reprendre la prescription qu'après contrôle de la créatininémie à la 48^e heure.

La prise de biguanides (Glucophage®, Stagid®, Glucinan®) doit impérativement être suspendue immédiatement avant et dans les 48 h qui suivent l'examen.

L'hydratation dépendra de la fonction rénale :

- Si la fonction rénale est normale et le diabète bien équilibré, l'examen peut avoir lieu en ambulatoire avec une simple hydratation per os (eau de Vichy).
- Si la fonction rénale est normale chez un malade hospitalisé, il est néanmoins conseillé d'installer une perfusion de sérum physiologique de 500 ml à passer en 6 h en commençant 3 h avant l'examen. En cas de diabète insulino-dépendant, la perfusion de sérum physiologique sera remplacée lors du départ du malade en examen par 500 ml de sérum glucosé à 5 % avec 4 g de NaCl. Mais l'examen peut aussi être réalisé en ambulatoire chez un patient diabétique insulino-dépendant pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle. Il lui suffit alors de diminuer de 2 unités son insuline lente du soir et de rester à jeun jusqu'à l'examen en contrôlant sa glycémie capillaire.
- Si la fonction rénale est anormale, il convient de perfuser 1 l de sérum physiologique isotonique 8 à 12 h avant l'examen et 500 ml dans les 3 h qui suivent l'examen. Là encore, en cas de diabète insulino-dépendant, on posera une perfusion de sérum glucosé à 5 % lors du départ du malade à l'examen, en réglant le débit en fonction des glycémies.
- En revanche, le bénéfice de la prescription d'acétylcystéine (Mucomyst®) à titre d'anti-oxydant, montré dans une première étude randomisée, n'a pas été confirmé.

Pour en savoir plus

- Gambara V, Mecca C, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(8):1458-66.
- Kidney and diabetes. *Diabetes Metab* 2000;26(Suppl 4).
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
- Pugh JA, Medina RA, Cornell JC, Basu S. NIDDM is the major cause of diabetic end-stage renal disease : more evidence from a tri-ethnic community. *Diabetes* 1995;44(12):1375-80.

La macroangiopathie diabétique

- › Environ 75 % des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose.
- › La survenue d'une athérosclérose prématurée s'observe essentiellement dans deux situations cliniques :
 - chez les diabétiques insulinodépendants ayant une néphropathie ;
 - chez les diabétiques non insulinodépendants ayant une surcharge pondérale androïde responsable d'une hyperlipidémie et d'une hypertension artérielle associée.

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique **l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μ m.**

En réalité, la macroangiopathie diabétique associe **deux maladies artérielles distinctes** :

- d'une part, **l'athérosclérose** qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non-diabétique ;
- d'autre part, **l'artériosclérose**, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la media aboutissant à la médiacalcosse.

Épidémiologie : fréquence et gravité

Parallèlement aux progrès des traitements hypoglycémiants et anti-infectieux, **l'athérosclérose est devenue la principale cause de décès des diabétiques**, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses. En effet, 75 % des diabétiques décèdent d'accident vasculaire, au premier rang desquels **l'ischémie myocardique** est responsable de 50 % des décès. Lorsqu'on prend en compte les facteurs de risque classiques tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, le diabète entraîne un risque relatif modéré de 2 à 3 chez l'homme et, plus important, de 4 à 5 chez la femme. En effet, en matière d'athérosclérose, la femme diabétique perd son avantage naturel sur l'homme, avec un *sex-ratio* hommes diabétiques/femmes diabétiques entre 1 et 2, alors qu'il se situe dans la population non diabétique de moins de 50 ans entre 5 et 10.

En fait, le poids relatif des facteurs de risque vasculaire varie selon la topographie artérielle. Ainsi, **l'hypertension artérielle** est un facteur de risque majeur pour les accidents vasculaires cérébraux, alors que **l'hypercholestérolémie** est responsable principalement d'atteinte coronarienne et de lésions aortiques, **le tabagisme** favorisant l'insuffisance coronaire et l'artérite des membres inférieurs.

De même, le diabète entraîne un risque relatif d'athérosclérose hiérarchisé : de 1,5 à 2 pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2 à 4 pour l'insuffisance coronaire, de 5 à 10 pour l'artérite des membres inférieurs.

En réalité, les lésions anatomiques telles qu'on peut les diagnostiquer par l'imagerie vasculaire non invasive (ou lors d'études autopsiques) sont encore plus fréquentes chez le diabétique : environ 5 fois pour l'insuffisance coronaire, 8 fois pour l'atteinte cervico-cérébrale, 14 fois pour l'artérite des membres inférieurs.

Rôle des facteurs de risque et de l'hyperglycémie : conséquences cliniques et thérapeutiques :

Pour chaque facteur de risque vasculaire, il importe de répondre aux questions suivantes :

Existe-t-il un seuil à risque ou s'agit-il d'un continuum ?

Ainsi, en ce qui concerne la microangiopathie diabétique, et en particulier la rétinopathie, il existe un seuil glycémique à risque nettement plus élevé que les valeurs supérieures de la glycémie normale. Ce seuil fixé à 2 g/l à la deuxième heure de l'HGPO correspond à une glycémie à jeun comprise entre 1,20 et 1,30 g/l. Par compromis, la nouvelle définition du diabète a donc retenu la valeur de 7 mmol/l (soit 1,26 g/l) à jeun à deux reprises.

En revanche, en matière d'athérosclérose coronarienne, il ne semble pas exister de seuil à risque coronarien pour la pression artérielle, pour le cholestérol et pour la glycémie, mais **un continuum avec un risque croissant parallèlement à l'élévation de la pression artérielle, de la cholestérolémie et de la glycémie**. Lorsqu'il existe un continuum, fixer une barre visant à séparer le « normal » du « pathologique » est forcément arbitraire, amenant à sous-traiter un certain nombre de patients à risque fort et à surtraiter d'autres patients à risque faible. D'où la proposition d'adapter les seuils et les objectifs d'intervention thérapeutique au risque vasculaire global. Ce risque vasculaire global est calculé en fonction de l'âge du patient, de son sexe, des valeurs de pression artérielle, des taux de LDL et de HDL-cholestérol, de l'existence ou non d'une intoxication tabagique et de l'hérédité cardiovasculaire. Ainsi, logiquement, le seuil et les objectifs thérapeutiques de prescription d'un hypolipémiant ne devraient pas être les mêmes pour un homme de 60 ans diabétique hypertendu et pour une femme de 30 ans diabétique normotendue (et non enceinte).

Cette proposition intelligente connaît néanmoins des limites théoriques et pratiques :

- Dans la mesure où l'âge est le premier facteur de risque cardiovasculaire, elle conduit à traiter préférentiellement les gens âgés, alors que la prévention primaire ne saurait se juger sur 5 à 10 ans (durée des grandes études d'intervention médicamenteuse) mais sur 20 à 40 ans (ce qui ne peut être le délai raisonnable d'aucun essai thérapeutique).
- Elle ne prend pas en compte l'équilibre du diabète lui-même, mesuré par le taux de HbA1c, mais seulement la présence ou l'absence du diabète.

- De même, elle ne prend pas en considération le degré de tabagisme.
- Elle doit être adaptée à chaque population, compte tenu de la grande variation de prévalence de la morbidimortalité cardiovasculaire d'une population à l'autre.
- Enfin et surtout, en dehors de l'usage systématique de l'informatique permettant un calcul automatique, sa pratique est souvent trop complexe et demande à être simplifiée.

C'est pourquoi, en ce qui concerne le diabète de type 2, de nombreux diabétologues proposent de simplifier le message en confondant les seuils et les objectifs thérapeutiques et en ne proposant qu'une valeur :

- Glycémie à jeun $\leq 1,20$ g/l.
- HbA1c $\leq 7\%$.
- Pression artérielle $< 130/80$ mmHg.
- Les nouvelles recommandations internationales recommandent un LDL-cholestérol inférieur ou égal à 1 g/l (introduction du traitement à partir de 1,6 g/l en l'absence d'autres facteurs de risque ou à partir de 1,3 g/l dès la présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire).
- En prévention secondaire, c'est-à-dire pour le traitement d'une pathologie cardiovasculaire ayant un retentissement hémodynamique, le seuil est abaissé pour le LDL-cholestérol à 0,70 g/l.
- HDL-cholestérol $> 0,40$ g/l (homme) ; $> 0,50$ g/l (femme).
- Arrêt d'une intoxication tabagique.

Par ailleurs, alors qu'il était recommandé de prescrire un antiplaquettaire à faible dose lorsqu'était associé au diabète un facteur de risque cardiovasculaire, il est maintenant établi qu'aucune preuve ne justifie une telle pratique en prévention primaire. Plusieurs méta-analyses récentes n'ont en effet pas retrouvé de diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire ou globale avec l'aspirine lorsque celle-ci est comparée à un placebo ou à l'absence de traitement. D'autres études apportent une base physiologique à ces résultats en montrant qu'il existe, au cours du diabète, une résistance aux antiagrégants plaquettaires qui pourrait être liée au déséquilibre glycémique. Ces données sont par ailleurs à analyser au regard du risque hémorragique évalué à 2 hémorragies pour 1000 patients traités par an qui correspondrait au nombre d'événements cardiovasculaires évités si l'on avait traité les patients diabétiques de type 2 par aspirine à faible dose. À noter que ce risque hémorragique augmente particulièrement après 70 ans.

Par contre, en prévention secondaire, le rapport bénéfice/risque d'un traitement antiagrégant plaquettaire est très en faveur de la prescription d'aspirine à faible dose.

Pour la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse, il est légitime d'exiger un risque cardiovasculaire élevé (par exemple, supérieur à 4 % par an), ce qui est le cas des diabétiques hommes, hypertendus, hyperlipidémiques, âgés de plus de 60 ans, ou des diabétiques ayant une insuffisance rénale, une protéinurie ou une artérite des membres inférieurs. En revanche, il ne paraît pas raisonnable de rechercher systématiquement une ischémie myocardique silencieuse chez tout diabétique ayant un autre facteur de risque cardiovasculaire, quels que soient son âge et son sexe, avec un rapport bénéfice/coût

dérisoirement faible et un nombre important de faux positifs aboutissant à des coronarographies inutiles. Depuis ces dernières années et la publication des résultats de l'étude BARI-2D, la question de l'utilité d'un dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez un patient déjà traité de manière optimale (anti-agrégant plaquettaire, IEC, bêta-bloquants, statine) s'est posée. En effet, cette étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre la prise en charge médicale optimale et la revascularisation coronaire dans le cadre d'une cardiopathie ischémique silencieuse. Le dépistage pourrait donc concerner les patients asymptomatiques mais à risque cardiovasculaire élevé qui ne bénéficieraient pas d'un traitement médicamenteux optimal.

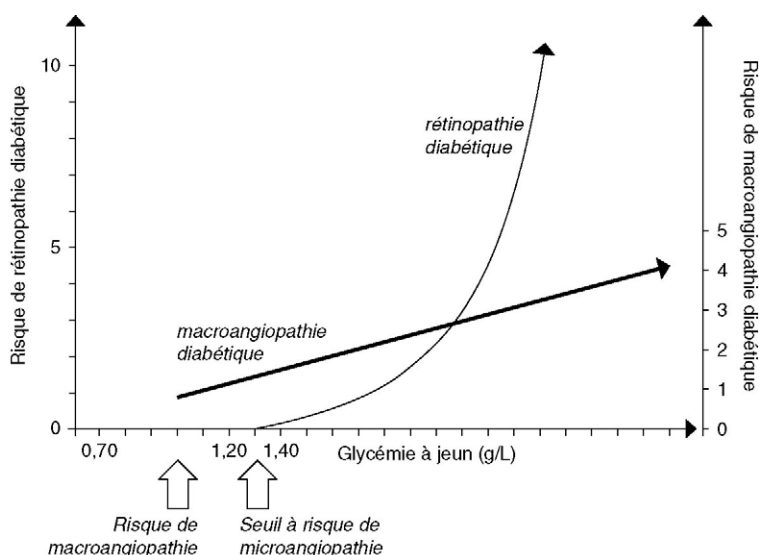
S'agit-il d'un facteur causal, ou seulement d'un facteur lié à un autre facteur causal, ou encore d'un facteur d'aggravation ?

À l'évidence, l'hyperglycémie est le facteur causal de la microangiopathie diabétique, l'hypertension artérielle ne jouant qu'un rôle aggravant. Mais l'hyperglycémie est également un facteur causal de macroangiopathie diabétique, de même que l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie sont des facteurs étiologiques de l'athérosclérose. Ainsi, les Indiens pimas, diabétiques, mais pour des raisons génétiques non hypertendus et ayant un taux de LDL-cholestérol bas, ont une morbidité cardiovasculaire double de celle des Indiens pimas non diabétiques. Elle reste néanmoins très inférieure à celle des Américains caucasiens diabétiques et se rapproche de celle des Caucasiens non diabétiques. Par ailleurs, l'étude UKPDS a montré qu'une augmentation de 1 % de l'HbA1c était associée à une augmentation de 11 % du risque cardiovasculaire. L'hyperglycémie apparaît donc comme un facteur causal mais surtout comme un facteur aggravant de l'athérosclérose et de ses complications (voir figure 22.1).

Quelle est la pathogénie de l'athérosclérose du diabétique ?

Remarquons d'abord que le diabète respecte l'inégalité de fréquence de l'athérosclérose selon les populations du globe. Ainsi, le diabétique japonais a un taux faible d'athérosclérose comme la population générale japonaise et le diabétique finlandais a un taux élevé comme la population non diabétique, bien que dans les deux cas, le diabète soit un facteur de majoration du risque. Le diabète ne semble donc pas intervenir directement mais plutôt en potentialisant les facteurs de risque d'athérosclérose ou en aggravant l'athérome constitué. Le diabète pourrait ainsi intervenir de cinq manières différentes : il comporte fréquemment une **association des facteurs de risque vasculaire**. Ainsi, l'hypertension artérielle est deux fois plus fréquente chez les diabétiques que dans la population non diabétique et l'hyperlipidémie 5 à 10 fois plus fréquente, tandis que le tabagisme est, hélas, aussi fréquent.

- L'hyperglycémie s'associe à des anomalies qualitatives des lipoprotéines. En effet, 20 à 50 % des diabétiques, en particulier des diabétiques non insulino-dépendants, présentent une hypertriglycéridémie. Celle-ci évolue souvent



Le risque pour la macroangiopathie commence pour des valeurs glycémiques inférieures au seuil à risque pour la microangiopathie, mais alors que le risque augmente de façon exponentielle avec l'hyperglycémie pour la microangiopathie, il augmente plus faiblement pour la macroangiopathie (1 point d'hémoglobine A1c en plus correspond à 30% de risque de microangiopathie en plus et à seulement 10 à 15 % de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire en plus).

Figure 22.1

Rapport entre la glycémie à jeun et le risque statistique de micro- et de macroangiopathie diabétique.

parallèlement à l'hyperglycémie et à la surcharge pondérale. Elle est due à une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, stimulée par l'hyperinsulinisme, et à un défaut de dégradation des VLDL circulantes par dysfonctionnement de la lipoprotéine lipase aggravé par l'insulinorésistance. L'hypertriglycéridémie s'accompagne donc d'un défaut de la voie métabolique, menant physiologiquement des VLDL aux LDL. Témoignent de ce défaut l'augmentation du taux de remnants de VLDL (IDL) et du taux de formation de LDL petites et denses, toutes lipoparticules hautement athérogènes, tandis que le HDL3-cholestérol participant à l'épuration du cholestérol tissulaire vers le foie est diminué. En conséquence, la barre de 2 g/l adoptée par les consensus internationaux pour le traitement de l'hypertriglycéridémie n'apparaît pas appropriée pour la population diabétique. Bien qu'il n'y ait pas d'accord international, la plupart des auteurs estiment qu'il faut intervenir pour des valeurs de triglycérides supérieures à 1,50 g/l ou de HDL-cholestérol inférieures à 0,50 g/l chez la femme et à 0,40 g/l chez l'homme.

- L'hyperglycémie pourrait favoriser les **complications thrombotiques** de l'athérosclérose. En effet, l'hyperglycémie s'associe à des troubles de la crase sanguine prothrombogènes, réversibles avec le parfait équilibre glycémique :

- hyperfibrinémie, augmentation du facteur VIII de Willebrand (véritable colle plaquettaire d'origine endothéliale) ;
 - augmentation du facteur VII, corrélée à l'hypertriglycéridémie ;
 - défaut de fibrinolyse avec augmentation du PAI₁ ;
 - excès de synthèse de thromboxane A₂ et au contraire diminution de la production de prostaglandines (PGE₁, PGE₂) et prostacyclines (PGI₂), amplifiant ainsi l'agrégabilité plaquettaire.
- L'hyperglycémie, en particulier via l'induction, entre autres, d'un stress oxydant, est responsable également d'une **dysfonction endothéliale** qui se caractérise par une augmentation de la perméabilité vasculaire, une augmentation de l'interaction entre cellules endothéliales et cellules circulantes favorisant les lésions endothéliales, une diminution de la synthèse et de l'activité de l'oxyde nitrique (NO) rompant l'équilibre entre facteurs vasoconstricteurs et vasorelaxants et participant aux anomalies d'inhibition de l'agrégation plaquettaire.
- L'hyperglycémie pourrait être un agent causal de l'**accélération du vieillissement de la paroi artérielle** (artériosclérose) dont la pathogénie fait intervenir :
- la glyco-oxydation des protéines, en particulier des protéines de la matrice extracellulaire et notamment du collagène ;
 - un défaut de dégradation de la matrice extracellulaire par des métalloprotéinases, corrélé au défaut de fibrinolyse ;
 - la dénervation sympathique des vaisseaux, due à la dysautonomie diabétique ;
 - l'atteinte des vasa vasorum par la microangiopathie diabétique.

Cette artériosclérose serait responsable d'un défaut de compliance artérielle, participant à l'auto-aggravation de l'athérosclérose et majorant son retentissement cardiaque. De plus, elle expliquerait l'atteinte distale artériolaire, dont l'association à l'athérome des grosses artères rendrait compte de la **gravité de l'ischémie tissulaire**.

- Au cours d'un accident ischémique aigu responsable d'une **nécrose tissulaire**, l'hyperglycémie pourrait jouer un rôle délétère, comme cela a été parfaitement démontré chez l'animal rendu diabétique avant ligature artérielle. De même, plusieurs études ont montré une corrélation entre l'HbA_{1c} et le pronostic de l'accident vasculaire. Le rôle délétère de l'hyperglycémie s'expliquerait par deux raisons :
- d'une part hémorhéologique, avec activation plaquettaire thrombogène, défaut de fibrinolyse et surtout augmentation de la viscosité sanguine, notamment par défaut de déformabilité et hyperagrégabilité érythrocytaires ;
 - d'autre part métabolique, avec augmentation de la production locale de lactates, aggravant l'acidose et l'hypoxie tissulaires. De plus, l'augmentation des acides gras libres accompagnant le déséquilibre du diabète favorise les troubles du rythme cardiaque en cas d'ischémie myocardique.

Cela justifie de *ne pas aggraver l'hyperglycémie par une perfusion glucosée lors de la survenue d'un accident vasculaire* et de chercher au contraire un équilibre glycémique optimal (glycémie inférieure à 1,40 ou 1,50 g/l) en cas d'artérite des membres inférieurs, d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires

cérébraux, mais en tenant compte des risques de l'hypoglycémie sur ces terrains (trouble du rythme cardiaque, crise comitiale).

Il faut donc abandonner la pratique du GIK (perfusion de doses importantes de glucose hypertonique associé à une infusion insulinaire et à un apport de potassium), tel qu'il a été préconisé dans certaines unités de soins intensifs cardiologiques à la suite de la publication principes de Sodi Pallares en 1962.

Particularités cliniques de la macroangiopathie diabétique

En pratique, on peut distinguer deux « tableaux cliniques » à haut risque d'athérosclérose

- **Le diabétique insulino-dépendant (ou non insulino-dépendant) développant une glomérulopathie diabétique** associée le plus souvent à une rétinopathie sévère ischémique ayant justifié une panphotocoagulation au laser. L'albuminurie supérieure à 300 mg/24 h et le déclin progressif de la fonction glomérulaire s'accompagnent d'une **hypertension artérielle**, d'une **dyslipidémie**, d'une **tendance thrombogène** et peut-être d'une rétention des **produits terminaux de la glycation normalement éliminés par le rein**.

L'ensemble de ces facteurs concourent à la constitution d'une véritable angiopathie maligne associant microangiopathie sévère, athérosclérose étendue, artériosclérose accélérée. Le risque de mortalité coronarienne et d'amputation des membres inférieurs est multiplié par 10 par rapport aux diabétiques insulino-dépendants de même âge n'ayant pas d'atteinte rénale.

- **Le diabétique non insulino-dépendant ayant une obésité androïde d'aspect pseudo-cushingoïde** : obésité facio-tronculaire avec bosse de bison, tour de taille supérieur à 90 cm chez la femme, supérieur à 100 cm chez l'homme, contrastant avec une lipoatrophie relative des cuisses, parfois une hypertrichose, voire un discret hirsutisme et un syndrome des ovaires polymicrokystiques, une oligospermie... La différence clinique avec un syndrome de Cushing porte sur l'absence d'atrophie cutanée et de vergetures pourpres et surtout sur l'absence d'amyotrophie avec parfois, au contraire, une hypertrophie musculaire des mollets. Quoi qu'il en soit, lorsque la cortisolémie de base est élevée, la positivité du freinage minute, avec cortisolémie à 8 h inférieure à 5 ng/ml après prise de 1 mg de Dectancyl® (deux comprimés la veille au soir à minuit), permet d'éliminer formellement le diagnostic de syndrome de Cushing. Ces patients ayant une obésité viscérale importante, alors que la graisse sous-cutanée abdominale est en réalité peu développée, présentent en général une **hypertension artérielle sévère**, une **dyslipidémie** (triglycérides élevés, HDL-cholestérol diminué) et ont un risque très élevé d'**insuffisance coronaire** (voir figure 22.2).

L'existence d'une microalbuminurie supérieure à 30 mg/24 h à plusieurs reprises avec un ECBU normal semble faire le lien entre ces deux syndromes. En effet, d'une part, elle représente le premier symptôme d'une glomérulopathie diabétique débutante ; d'autre part, elle témoigne d'une souffrance endothéliale diffuse, conséquence du syndrome d'insulinorésistance métabolique.

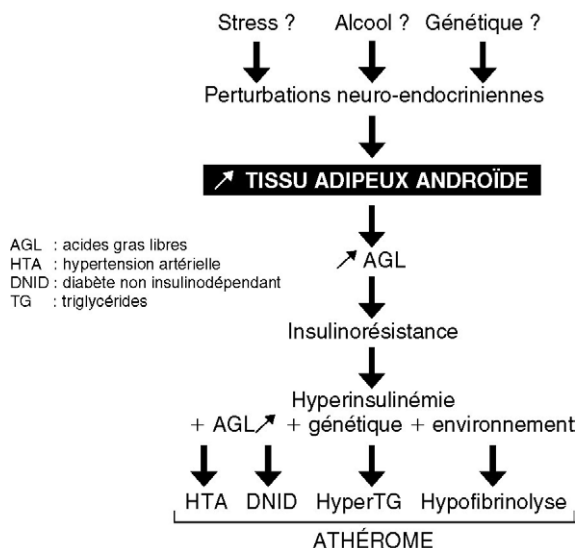


Figure 22.2
Le syndrome X.

Témoignent également de cette souffrance endothéliale : l'élévation du facteur de Willebrand, l'augmentation de la perméabilité capillaire, le défaut d'activité de la lipoprotéine lipase.

Une microalbuminurie supérieure à 30 mg/24 h à plusieurs reprises, en l'absence d'autre pathologie uro-néphrologique et de déséquilibre aigu du diabète, est un marqueur de risque cardiovasculaire important. Ainsi, lorsqu'il existe une microalbuminurie, le risque de mortalité coronarienne est multiplié par 3 dans les 10 ans suivants. Elle est d'ailleurs souvent associée à une hypertrophie ventriculaire gauche.

Les complications de l'athérosclérose ont également des particularités cliniques chez le diabétique

En dehors de leur gravité même, marquée par une mortalité globalement double de celle du non-diabétique.

- **Les accidents vasculaires cérébraux** sont plus rarement hémorragiques chez le diabétique en dépit de l'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle. En revanche, les micro-infarctus responsables de lacunes semblent plus fréquents chez le diabétique, en particulier en cas d'association diabète-hypertension artérielle.
- **L'ischémie myocardique** est deux à trois fois plus souvent indolore chez le diabétique que chez le non-diabétique. Cette absence de douleur ne semble pas expliquée par une neuropathie végétative avec dénervation sympathique

cardiaque. L'infarctus du myocarde est ainsi très souvent indolore, bien que plus rarement asymptomatique. Il faut donc y penser systématiquement devant la survenue soudaine de symptômes par ailleurs inexpliqués :

- troubles digestifs et parfois douleurs épigastriques ;
- dyspnée d'effort ;
- asthénie, en particulier à l'effort ;
- troubles du rythme cardiaque, embolie ;
- et parfois simple déséquilibre inexpliqué du diabète ;
- ou baisse de la pression artérielle.

Dans tous ces cas, il importe de faire un **ECG** qui permettra le diagnostic.

Le traitement de l'infarctus du myocarde ne diffère pas de celui des non-diabétiques, mais il impose l'arrêt des hypoglycémisants oraux et le recours à une insulinothérapie intensifiée par infusion insulinaire ou par multiples injections. L'objectif est d'obtenir une glycémie moyenne autour de 1,40–1,50 g/l, en évitant les hypoglycémies grâce à la multiplication des contrôles de la glycémie capillaire initialement toutes les heures puis toutes les 2 h. Le séjour en unité de soins intensifs est souvent prolongé en raison du **risque de mort subite retardée**, en particulier en cas de dénervation cardiaque avec allongement de QT ($\geq 0,44$ ms). Finalement, la mortalité est double à un mois, à un an et à cinq ans par rapport aux non-diabétiques. Cette surmortalité tient essentiellement à la fréquence de l'insuffisance cardiaque séquelle, en particulier chez la femme diabétique obèse.

Néanmoins, l'étude du registre de MUNICH a montré qu'on pouvait abaisser la mortalité hospitalière après infarctus du diabétique en la ramenant à celle des non-diabétiques, à la condition d'utiliser de façon identique les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité : revascularisation en urgence, traitement antiplaquettaire (GP 2b3a, inhibiteur de l'enzyme de conversion, statine, bêta-bloquant et infusion insulinaire pour ramener la glycémie au-dessous de 1,50 g/l).

■ L'insuffisance cardiaque du diabétique peut être de mécanismes multiples. Elle peut être secondaire à :

- un infarctus antérieur étendu, plus fréquent ;
- une cardiopathie ischémique avec infarctus rudimentaires multiples passés inaperçus ;
- une cardiomyopathie ni ischémique ni hypertensive, secondaire à un « processus de vieillissement accéléré » du myocarde, marqué initialement par un défaut du remplissage diastolique, puis par une altération de la fonction systolique.

Au total, 25 % environ des patients présentant un infarctus du myocarde sont des diabétiques connus, auxquels il faut ajouter 10 % environ présentant une hyperglycémie modérée à jeun ($> 1,26$ g/l) en l'absence de diabète antérieurement connu. Une fois sur deux, il s'agit en réalité d'un diabète méconnu, dont témoigne l'élévation de l'HbA1c, ou d'une intolérance aux hydrates de carbone qui persistera après l'infarctus du myocarde. Mais une fois sur deux, il s'agit d'une hyperglycémie de stress due à l'hypersécrétion des hormones de contre-régulation, témoignant de la gravité de la situation hémodynamique, et donc de mauvais pronostic.

Il n'est pas encore parfaitement établi que le traitement de cette hyperglycémie aiguë de stress par infusion insulinaire entraîne une réduction de la morbidité cardiovasculaire, ce qui justifie de nouvelles études.

En dehors de l'infarctus, le traitement de l'ischémie coronarienne ne diffère pas chez le diabétique et le non-diabétique. IEC, bêta-bloquants, statines, antiplaquettaires ont les mêmes indications. Il en est de même en ce qui concerne les pontages coronaires et les angioplasties, avec toutefois une mortalité périopératoire environ double (5 % versus 2,5 %) et un risque de resténose après angioplastie plus élevé, risque réduit depuis l'usage des stents, en particulier des stents dits « actifs ». Mais les résultats à moyen et long terme semblent comparables (voir figure 22.3).

■ **L'artérite des membres inférieurs** se révèle parfois par une claudication intermittente, avec sa douleur constrictive en étau, imposant l'arrêt de la marche. Sa topographie dépend du niveau lésionnel : fesse, cuisse pour l'atteinte iliaque, mollets pour l'atteinte fémoro-poplitée, plante du pied pour les axes de jambe. En réalité, cinq fois sur six cette douleur fait défaut en raison de la coexistence d'une neuropathie diabétique. La survenue d'une douleur nocturne des membres inférieurs peut faire évoquer une artérite au stade III, justifiant une exploration artérielle (écho-doppler, si besoin artériographie), avant l'apparition d'un trouble trophique (stade IV). Mais il peut s'agir d'une douleur neuropathique à prédominance nocturne. Cependant, la douleur neuropathique, loin de s'aggraver, cède plutôt à la marche. Elle est bilatérale, volontiers à type de brûlure, de dysesthésie, de décharge électrique, voire de broiement. Les poulx sont perçus, parfois bondissants. Les pieds sont chauds. La trophicité de la peau et des phanères est respectée. En cas de doute, l'exploration par **écho-doppler**, la mesure de la **pression transcutanée en oxygène** et le rapport pression artérielle systolique cheville/bras lorsqu'il est interprétable permettent de faire la part de l'ischémie.

Outre **l'association fréquente à une neuropathie** responsable du caractère indolore de l'ischémie, l'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par sa topographie : dans un tiers des cas, elle est proximale, bien corrélée aux facteurs de risque classiques (HTA, hyperlipidémie, tabagisme), dans un tiers des cas, elle est distale, siégeant en dessous du genou, et dans un tiers des cas, elle est globale, proximale et distale. Par chance, même lorsqu'elle est distale, une artère au-dessous de la cheville reste le plus souvent perméable.

La palpation d'un poulx pédieux n'élimine donc en rien l'existence d'une artérite sévère des axes jambiers sus-jacents, mais il est sûrement un des meilleurs arguments pronostiques de l'artérite diabétique (voir figure 22.3).

En effet, cette persistance permet de réaliser des pontages distaux (utilisant la veine saphène interne dévalvulée in situ ou inversée) dans le cadre d'un sauvetage de membre nécessité par une gangrène du pied. En effet, la gangrène, même limitée, n'est jamais secondaire à une microangiopathie diabétique ; elle témoigne toujours d'une atteinte des artères musculaires, même s'il s'agit d'artères de petit calibre et elle doit donc bénéficier à chaque fois que cela est possible d'une revascularisation. **Un geste d'amputation a minima, fait sans exploration vasculaire, risque de ne jamais cicatriser et d'entraîner une aggravation secondaire de l'ischémie avec amputation majeure.**

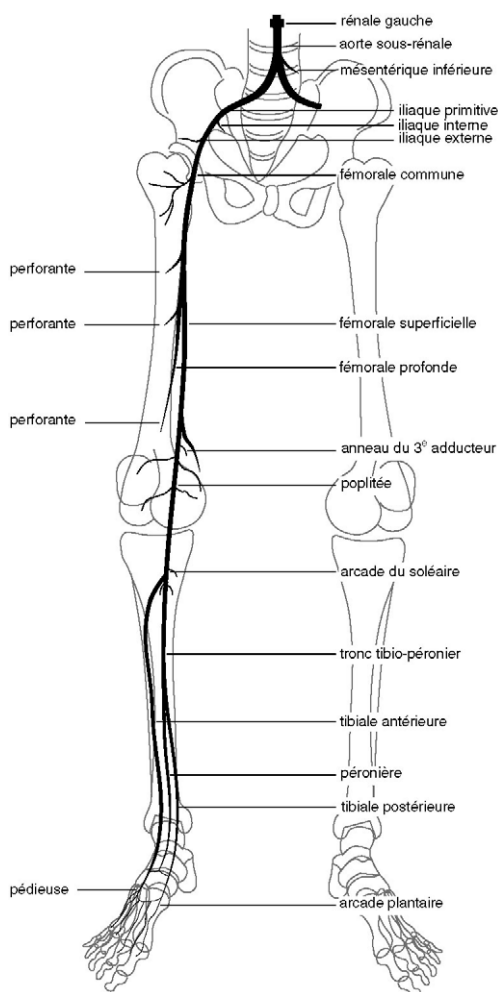
**Figure 22.3**

Schéma des artères du membre inférieur.

L'artérite des membres inférieurs du diabétique se révèle en effet trop souvent par un trouble trophique avec début de gangrène secondaire à un traumatisme même minime (frottement dans la chaussure, ongle mal taillé blessant l'orteil voisin, ongle incarné, absence de protection des talons lors de l'alitement prolongé... Voir chapitre 23).

La survenue d'un tel trouble trophique avec nécrose ischémique impose toujours l'hospitalisation du patient pour explorations vasculaires (échographie-doppler, mesure de l'index de pression artérielle bras-cheville, mesure de la pression transcutanée en oxygène, artériographie) qui permettront une décision thérapeutique de sauvetage.

Prévention de la macroangiopathie

La prévention de la macroangiopathie diabétique repose sur le traitement des différents facteurs de risque grâce à :

- **l'obtention d'un bon équilibre glycémique**, mais l'objectif glycémique n'est pas ici clairement défini, contrairement à la microangiopathie. En effet, dans l'étude UKPDS, pour chaque point d'HbA1c en moins, le risque de survenue de microangiopathie était diminué de 35 %, alors que celui d'infarctus du myocarde de 13 % seulement. La question de savoir si l'obtention de valeurs glycémiques plus strictes (moins de 1,20 g/l avant les repas, HbA1c inférieure à 6,5 % si on utilise des médicaments avec un risque d'hypoglycémie faible) pouvait avoir un bénéfice sur les événements cardiovasculaires s'est alors posée. Plusieurs études ont essayé de répondre à cette question. L'étude ACCORD, où était comparée la survenue d'événements cardiovasculaires entre traitement hypoglycémiant intensif (objectif d'HbA1c 6 %) et traitement standard (objectif HbA1c 7-7,9 %) chez des patients diabétiques de type 2, a montré une surmortalité (mortalité totale et cardiovasculaire) dans le groupe intensif et l'absence de bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire. L'étude ADVANCE, où la survenue d'événements cardiovasculaires était comparée, entre un groupe « traitement intensif » et un groupe « standard », n'a pas montré de bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire dans le groupe « traitement intensif ». Enfin dans l'étude VADT, avec de plus faibles effectifs, là encore, aucune preuve n'a été apportée d'un bénéfice du traitement intensif glycémique sur la morbidité cardiovasculaire. Par ailleurs, il n'y a pas d'argument à ce jour pour considérer que la glycémie postprandiale est un facteur de risque qu'il faut traiter. Il n'y a que des arguments indirects pour penser qu'il s'agit peut-être d'un marqueur de risque. C'est donc de façon abusive que l'on soumet les patients à des objectifs en général non atteignables grâce à des prescriptions diététiques, en général non suivies ;
- **la diminution de l'insulinorésistance**, en particulier au cours du diabète de type 2, grâce à la réduction de la surcharge pondérale, à l'accroissement de l'activité physique et à la prescription de biguanides ;
- notons ici que **la réduction des boissons alcoolisées** (à un à deux verres de vin par repas) a l'avantage de réduire la surcharge pondérale, de corriger la répartition androïde des graisses, de diminuer l'hypertriglycéridémie, d'améliorer l'hypertension artérielle. C'est donc un des points essentiels de l'équilibre diététique ;
- **l'arrêt de l'intoxication tabagique** est un des objectifs majeurs pour réduire le risque d'infarctus du myocarde et d'amputation des membres inférieurs, mais

l'information nécessaire est insuffisante et la menace des complications est le plus souvent inefficace. En effet, l'arrêt de l'intoxication tabagique suppose la décision du malade, et on ne peut que l'aider à prendre sa décision en s'appuyant sur les arguments « pour » et « contre » la poursuite de l'intoxication tabagique, ainsi que les arguments « contre » et « pour » l'arrêt de cette intoxication ;

- **le traitement d'une dyslipidémie** avec l'objectif chez l'adulte d'un LDL-cholestérol inférieur ou égal à 1 g/l (introduction du traitement à partir de 1,6 g/l en l'absence d'autres facteurs de risque ou à partir de 1,3 g/l dès la présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire) ou, en prévention secondaire, un LDL-cholestérol inférieur ou égal à 0,70 g/l. L'objectif de triglycérides est inférieur à 1,50 g/l, d'HDL-cholestérol supérieur à 0,40 g/l chez l'homme, 0,50 g/l chez la femme. Le LDL-cholestérol est habituellement calculé selon la formule de Friedewald :

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL-cholestérol} - \{\text{TG} / 5\}$$

Cette formule semble acceptable chez le sujet normal ayant un taux de triglycérides inférieur à 3 g/l. Sa validité est toutefois discutée chez le diabétique non insulinodépendant en raison de l'enrichissement des VLDL en triglycérides. En cas de doute, le dosage de l'apolipoprotéine B peut être utile pour évaluer le profil athérogène d'une dyslipidémie limite. En dehors de l'association au diabète d'une dyslipidémie génétique familiale et d'une dyslipidémie secondaire à une hypothyroïdie, que l'on éliminera systématiquement par le dosage de la TSH, les principaux profils dyslipoprotéïnémiques observés sont essentiellement de trois ordres :

- **l'hypertriglycéridémie majeure** avec hyperchylomicronémie due à une déficience en lipoprotéine lipase, **secondaire à une carence insulinique aiguë**, le plus souvent dans le cadre d'une acidocétose ou d'une cétose. Elle est totalement réversible avec l'institution de l'insulinothérapie,
- **l'hypercholestérolémie-hypertriglycéridémie-hypo-HDL-cholestérolémie de l'insuffisance rénale**, en particulier du syndrome néphrotique. Le traitement fait appel à l'équilibration du diabète, à l'enrichissement de l'alimentation en acides gras poly-insaturés oméga-3 (consommation de poisson au moins deux fois par semaine) et en acides gras mono-insaturés (huile d'olive, huile de colza). En ce qui concerne la prescription médicamenteuse, on recourt le plus souvent aux inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (simvastatine [Zocor®, Elisor®, Vasten®, Lodalès®], rosuvastatine [Tahor®, Crestor®], etc.). L'élimination rénale des fibrates amène à en réduire la posologie. En cas d'insuffisance rénale, le bénéfice de l'ézétimibe (Ezetrol®) chez les patients diabétiques reste à évaluer,
- **l'hypertriglycéridémie-hypo-HDL-cholestérolémie, secondaire au syndrome d'insulinorésistance** du diabétique non insulinodépendant. Cette dyslipidémie est aggravée par le déséquilibre du diabète, entraînant un véritable cercle vicieux puisqu'à son tour, l'hypertriglycéridémie aggrave l'insulinorésistance.

Le traitement fait appel à la réduction pondérale, à la diminution de la consommation de boissons alcoolisées et à l'équilibration glycémique. Cependant, si le LDL-cholestérol est supérieur à 1,6 g/l ou à 1,3 g/l dès la présence d'un autre facteur de risque cardiovasculaire, ce qui est quasiment toujours le cas au

cours du diabète de type 2, on préfère prescrire des statines avec pour objectif un LDL-cholestérol inférieur ou égal à 1 g/l. Chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire, donc en prévention secondaire, l'objectif de LDL-cholestérol est inférieur à 0,7 g/l. L'association statine-fibrate est réservée aux patients ayant un HDL à moins de 0,30 et des triglycérides à plus de 3 g/l. Le Lipur® ne doit pas être utilisé en association avec une statine.

Quant à l'acide nicotinique (Niaspan®), qui augmente le HDL-cholestérol, son bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire reste à établir, notamment chez le diabétique où il aggraverait l'insulinorésistance. Par ailleurs, la mauvaise tolérance de ce traitement (flushes) fait qu'il n'est pas prescrit en pratique.

D'autres hypolipémiants, en particulier les inhibiteurs de la CETP, agissent également sur le HDL cholestérol ;

■ **le traitement de l'hypertension artérielle.** L'hypertension artérielle est environ deux fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non-diabétique.

- **Chez le diabétique insulinodépendant**, elle est essentiellement secondaire à la glomérulopathie diabétique. En réalité, la pression artérielle s'élève progressivement vers les valeurs hautes de la normale, parallèlement à l'apparition de la microalbuminurie. Un traitement est indispensable dès ce stade de microalbuminurie pour ralentir l'évolution de la néphropathie vers la glomérulopathie patente (on a ainsi parlé de « micro-hypertension artérielle »). L'objectif est alors une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg.

Les IEC et les ARA-2, qui diminuent la pression hydrostatique transcapsillaire, ont un rôle spécifique de protection néphronique et sont donc devenus des antihypertenseurs de première intention dans cette indication. Cependant, le seul avantage des ARA-2 sur les IEC est l'absence de toux et de réaction allergique. Compte tenu de leur coût plus élevé, il n'y a donc pas lieu de les prescrire en première intention, mais seulement en cas d'intolérance aux IEC.

En cas d'action insuffisante, on associe un diurétique thiazidique fortement potentialisateur. À l'inverse, un régime trop riche en sel (confirmé par la natriurèse des 24 h) est une cause d'inefficacité des IEC. L'évolution du taux d'albuminurie sous IEC a une valeur pronostique quant à l'évolution vers la néphropathie patente.

En cas de toux secondaire à la prise d'IEC, on prescrira un inhibiteur des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (famille des sartans), dont le bénéfice semble comparable à celui des IEC.

Causes d'hyperkaliémie chez le diabétique

- Neuropathie végétative :
 - hyperglycémie ;
 - hypo-insulinémie ;
 - hypo-adrénalinémie.
 - Hyporéninisme, hypo-alдостéronisme.
 - Régime sans sel.
 - Médicaments : AINS, bêta-bloquants, diurétiques du tubule distal, héparine, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, digitaliques.
- On retrouve en général deux à trois causes associées.

Au stade de néphropathie patente avec chute de la clairance glomérulaire et hypertension artérielle parfois sévère, on est souvent contraint d'associer trois, voire quatre antihypertenseurs comprenant toujours un diurétique de l'anse (Lasilix®) à posologies augmentées et si possible un IEC à posologies réduites. L'objectif est alors une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. Le traitement peut être gêné par la survenue d'une **hypotension orthostatique** nécessitant une répartition des prises dans le nyctémère et si besoin une diminution des diurétiques lorsque le malade se plaint de symptômes orthostatiques. L'objectif est alors une pression artérielle en position assise inférieure à 130/80 mmHg sans malaise orthostatique,

Correction de l'hypotension orthostatique

De nombreuses mesures sont souvent préconisées, dont la pratique clinique semble assez aléatoire, telles que le port de bas de contention élastique, la surélévation de la tête du lit de 15 cm.

Les mesures essentielles semblent être :

- corriger une hypovolémie ;
- conseiller un lever prudent en deux temps, en particulier lors d'un lever nocturne ;
- fragmenter l'alimentation en cas d'hypotension postprandiale ou conseiller un allongement dans les phases de digestion ;
- éviter les antihypertenseurs les plus pourvoyeurs : diurétiques, antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs type prazosine (Minipress®, Alpress®), dihydropyridines (nifédipine, Adalate® ; nicardipine, Loxen®...) ;
- diminuer la posologie des antihypertenseurs, répartir leur prise dans le nyctémère.

- **Chez le diabétique non insulino-dépendant**, l'hypertension artérielle est au contraire, dans l'immense majorité des cas, une hypertension artérielle essentielle qui précède même le diabète une fois sur deux. Habituellement, elle complique un syndrome d'insulinorésistance métabolique avec obésité androïde. La prise de la pression artérielle doit être adaptée à l'obésité avec un brassard spécial dont la poche gonflable a une longueur égale à 80 % et une largeur égale à 40 % de la circonférence brachiale.

Prise de la pression artérielle chez l'obèse

Lorsque le **brassard** utilisé pour mesurer la pression artérielle du sujet obèse n'est pas de taille suffisante, la mesure de la pression artérielle est erronée, le plus souvent surestimée. Les dimensions optimales de la poche gonflable sont classiquement : une largeur égale à 40 % de la circonférence brachiale et une longueur égale à 80 %.

L'automesure tensionnelle

- Plusieurs études ont confirmé la fréquence de l'effet « blouse blanche » et la meilleure corrélation des événements cardiovasculaires avec les valeurs de pression artérielles obtenues par automesure.
- Lorsque le diagnostic d'HTA paraît douteux ou lorsque l'HTA paraît mal contrôlée par le traitement, il paraît justifié de proposer au patient d'acquiescer un tensiomètre automatique (brassard et non bracelet).
- Nous utilisons les marques Omron® et Microlife®.

L'association HTA-diabète est particulièrement délétère pour les tissus cibles de l'hypertension. Elle rendrait compte de la fréquence d'une cardiomyopathie infraclinique avec hypertrophie ventriculaire gauche, d'accidents cérébraux ischémiques lacunaires et d'une glomérulopathie vasculaire non spécifique, susceptible d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.

Plusieurs études, en particulier les études HOT et SYST-EUR, ont montré que le traitement de l'hypertension artérielle est deux fois « plus payant » chez le diabétique que chez le non-diabétique, avec, par exemple dans l'étude HOT, une réduction des événements cardiovasculaires majeurs de 24,4 % patient-ans lorsque la pression artérielle diastolique est inférieure à 90 mmHg, à 11,9 % patient-ans lorsque la pression artérielle diastolique est inférieure à 80 mmHg chez le diabétique, alors que les événements restent très stables, autour de 9 % patient-ans, chez les non-diabétiques. Il en va de même pour la mortalité cardiovasculaire, qui passe de 11,1 à 3,7 % patients/an chez les diabétiques, contre une stabilité autour de 3,7 chez les non-diabétiques. De même, dans l'étude SYST-EUR, pour un gain de pression artérielle de 8,6/3,9 mmHg (PAS/PAD) versus 10,3/4,5 mmHg chez le non-diabétique, le gain de mortalité cardiovasculaire est de 70 % chez les diabétiques contre 16 % chez les non-diabétiques, et le gain d'événements cardiovasculaires majeurs est de 62 % chez les diabétiques contre 25 % chez les non-diabétiques.

Cependant, quatre questions restent posées :

Quel seuil d'intervention thérapeutique choisir ?

Après de nombreuses variations, l'accord s'est fait pour retenir chez les diabétiques la même valeur de pression artérielle pour le seuil d'intervention et pour l'objectif : 130/80 mmHg.

Quel objectif ?

L'ensemble des recommandations s'orientent vers un objectif de pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. Si une pression artérielle diastolique inférieure à 80 mmHg est souvent facile à obtenir, l'obtention d'une pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg est par contre beaucoup plus difficile, nécessitant des associations médicamenteuses comportant pratiquement toujours un diurétique. Il est à préciser qu'aucune étude, y compris les récentes études

ADVANCE et ACCORD, n'a montré de bénéfice supplémentaire à un traitement intensif de la pression artérielle (en dessous de 120 mmHg de pression systolique).

Tous les antihypertenseurs sont-ils aussi efficaces ?

Trois études, ABCD, FACET, MIDAS, avaient mis en accusation les inhibiteurs calciques dihydropyridines. Cependant, dans aucune de ces études, l'objectif principal n'était la morbidité cardiovasculaire, et l'étude HOT avec la fêlodipine, l'étude SYST-EUR avec la nitrendipine, l'étude VALUE avec l'amlodipine ont montré un bénéfice important des inhibiteurs calciques dihydropyridines de longue durée d'action.

Les IEC ou les ARA-2 ont-ils un bénéfice spécifique ?

Oui pour le traitement de la néphropathie diabétique, oui sur les infarctus du myocarde mortels dans l'étude CAPP mais non dans l'étude UKPDS ayant comparé IEC et bêta-bloquants. Dans l'étude HOPE, 10 mg de ramipril ont entraîné une diminution de 30 % des événements cardiovasculaires, de 35 % de la mortalité cardiovasculaire, de 24 % de la néphropathie patente, malgré une baisse très réduite des chiffres de pression artérielle ($-2,4$ mmHg pour la systolique, -1 mmHg pour la diastolique). Enfin, dans l'étude LIFE réalisée chez les diabétiques ayant une hypertrophie ventriculaire, le losartan (Cozaar®) a montré une supériorité très significative par rapport à l'aténolol (Tenormine®) en termes de morbidité cardiovasculaire.

Une méta-analyse a permis de réhabiliter les diurétiques thiazidiques à faible dose, de même que les bêta-bloquants qui gardent une place prioritaire en cas d'insuffisance coronarienne.

L'étude ALLHAT a confirmé la place essentielle des diurétiques thiazidiques dans le traitement de l'hypertension artérielle, place incontournable chez le sujet de race noire. Elle a également montré une majoration du risque d'insuffisance cardiaque par les alpha-bloquants. Enfin, l'étude VALUE a montré l'intérêt d'augmenter si nécessaire la posologie des diurétiques thiazidiques de 12,5 à 25 mg par jour.

Le plus souvent, il faut recourir à des associations thérapeutiques : 30 % des patients dans l'étude UKPDS avaient au moins trois antihypertenseurs, 70 % des patients dans l'étude HOT avaient une bithérapie. Il est conseillé d'associer les médicaments antihypertenseurs de deux groupes distincts : le **groupe 1** comprend les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les bêta-bloquants, le **groupe 2** comprend les diurétiques et les inhibiteurs calciques. En cas de trithérapie, il faut toujours que le traitement comprenne un médicament diurétique, selon la recommandation du professeur X. Girerd : 1 de 1 et 2 de 2. Enfin, soulignons que plusieurs études (HOPE, CAPP, ALLHAT, LIFE, VALUE) ont montré une diminution significative d'environ 25 % du risque de survenue d'un diabète sous IEC ou sous sartan comparativement aux diurétiques thiazidiques, aux bêta-bloquants et même aux dihydropyridines. Cependant, lors de l'étude DREAM, chez les patients intolérants aux hydrates de carbone non hypertendus, le ramipril à la dose de 15 mg par jour n'a pas permis de prévenir significativement le diabète, même s'il a amélioré la tolérance glucidique.

En conclusion, on peut retenir les propositions suivantes :

- **En cas de néphropathie**, choisir d'abord un IEC (ou un ARA-2 en cas d'intolérance aux IEC), si besoin associé à un diurétique de l'anse, et, en troisième intention, un inhibiteur calcique.
- **En cas d'insuffisance coronaire**, commencer par un bêta-bloquant, si nécessaire associé à un diurétique ou à un inhibiteur calcique.
- **En cas d'hypertension artérielle systolique du sujet âgé**, proposer d'abord un inhibiteur calcique ou un diurétique à faible dose.
- **Dans les autres situations**, les IEC semblent être le traitement antihypertenseur de première ligne (en cas de toux, on remplacera l'IEC par un ARA-2) ; en deuxième ligne, on peut retenir les diurétiques, les inhibiteurs calciques, et en troisième ligne, l'association de ces médicaments. Le problème principal du traitement de l'hypertension artérielle chez les diabétiques reste celui de l'observance.

Effets secondaires des antihypertenseurs particulièrement redoutés chez les diabétiques

- Risque d'aggravation de l'hypoglycémie : bêta-bloquants non cardiosélectifs.
- Risque d'hypotension orthostatique : diurétiques, antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs (prazosine, dihydropyridines).
- Risque d'hyperkaliémie : diurétiques épargneurs de K, bêta-bloquants non cardiosélectifs, IEC.
- Aggravation d'une insuffisance cardiaque : vérapamil (Isoptine®), benzothiazépine (Tildiem®), prazosine (Alpress®). Les bêta-bloquants de troisième génération à doses très progressives sont aujourd'hui utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les bêta-bloquants de 1^{re} et 2^e génération restent susceptibles de décompenser une insuffisance cardiaque.
- Œdèmes des membres inférieurs (→ traumatisme du pied) : dihydropyridines (Adalate® ; Loxen® ; Amlor® ; Flodil®, Lercan®, Zanidip®, etc.).
- Insuffisance rénale aiguë : IEC (et ARA-2) en cas d'hypovolémie ou de sténose bilatérale des artères rénales.
- Impuissance : antihypertenseurs centraux, bêta-bloquants, diurétiques ; en réalité, tous les antihypertenseurs.
- Toux : IEC.
- Constipation, pollakiurie : Isoptine®, Tildiem®.
- Aggravation d'une artérite des membres inférieurs : bêta-bloquants non cardiosélectifs, au moins en aigu.

- On n'oubliera pas que les **mesures hygiénodietétiques** ont une efficacité antihypertensive démontrée : réduction de la surcharge pondérale, modification qualitative des apports alimentaires avec diminution des apports sodés, diminution des glucides à index glycémique élevé, augmentation des graisses insaturées et des graisses mono-insaturées, diminution des boissons alcoolisées, augmentation des apports de poisson et de fibres, augmentation de l'activité physique d'endurance 30 min par jour, ou 60 min trois à quatre fois par semaine.

Traitement de l'hypertension artérielle de l'obèse diabétique ou intolérant au glucose

Mesures hygiénodietétiques

↓ calories, ↓ apports sodés, ↓ glucides à index glycémique élevé, ↑ glucides à index glycémique bas, ↓ graisses saturées/graisses insaturées, ↑ fibres, ↓ protéines (origine animale), ↓ alcool, ↑ poissons.

Activité physique

30 min par jour.

Antihypertenseurs métaboliquement neutres, voire bénéfiques

IEC, inhibiteurs calciques.

Pour en savoir plus

- Andersson DK, Svärdsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(12):1534-43.
- Bauduceau B. Insuffisance coronaire: le point de vue du diabétologue. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Bouhanick B. Hypertension artérielle et diabète. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Chastang N. Tabac et diabète. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Ferrannini E. Insulin resistance and disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7(4):785-1105.
- Erkelens DW. Diabetes dyslipidaemia: plasma lipids and lipoprotein composition in diabetes mellitus. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP, et al, editors. *The Diabetes Annual*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 166.
- Fressonnet R, Levy BI. Physiopathologie de la macroangiopathie du diabétique. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Grimaldi A, Hartemann A. Épidémiologie des complications vasculaires du diabète. *Diabète Metab* 1999;25(Suppl 3):12-20.
- Henry P. Insuffisance coronaire: le point de vue du cardiologue. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
- Parving HH. Hypertension and diabetes. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP, et al, editors. *The Diabetes Annual*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 127.
- Vascular risk in diabetic patients. *Diabète Metab* 1999;25(Suppl 3).
- Verger B. Dyslipoprotéinémie et diabète. In: Grimaldi A, et al, editor. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion; 2005.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.

Le pied diabétique ou comment prévenir les amputations

- L'expression « pied diabétique » regroupe l'ensemble des affections atteignant le pied, directement liées aux répercussions du diabète. C'est au niveau du pied que vont se développer préférentiellement la neuropathie et l'artériopathie. La prévalence des lésions du pied diabétique parle d'elle-même : 15 à 20 % de la population diabétique présentera au cours de sa vie une plaie des membres inférieurs ; 5 à 10 % des diabétiques seront un jour victimes d'une amputation ; 10 % des diabétiques hospitalisés en France le seraient pour une lésion du pied et 25 % des séjours en diabétologie sont dédiés à la prise en charge d'une plaie du pied ; 10 000 amputations en France sont dues au diabète et 50 % de ces amputations pourraient être évitées.
- Il est donc indispensable de rechercher les diabétiques à risque podologique, c'est-à-dire les diabétiques ayant perdu la sensibilité à la douleur au niveau des pieds ou les diabétiques ayant une artérite des membres inférieurs.
- Les diabétiques à risque doivent recevoir une éducation podologique spécialisée.

Le problème des plaies du pied chez le patient diabétique correspond à un **problème majeur de santé publique**, tant par son prix humain que par son coût social (amputations de membres, immobilisations prolongées, hospitalisations prolongées et répétées). Une amputation de jambe équivaut au salaire de deux infirmières plein temps pendant un an. Pourtant, plusieurs études ont démontré qu'il était possible dès à présent de réduire de 50 % les amputations des membres inférieurs des diabétiques et de diminuer de moitié la durée d'hospitalisation pour pied diabétique. Dès lors, se pose une question préalable : comment expliquer la sous-estimation de ce problème par les acteurs de santé ? Une évolution récente positive s'est faite jour au niveau des décideurs et des financeurs.

Les causes d'un échec

Il y a, à ce désintérêt relatif, au moins cinq raisons :

- La première et peut-être la plus importante est l'**absence de douleur** qui accompagne ces troubles. Le malade ne se plaint de rien. Faute de douleurs, il

sous-estime l'importance de la prévention et la gravité évolutive des lésions : pas de douleur = pas de danger. Le médecin se sent désarmé face à la négligence du patient qui continue à marcher sur sa plaie et à mettre les chaussures qui l'ont déjà blessé !

- **Les médecins ne sont pas formés** par la faculté aux **soins podologiques et à l'enseignement des malades s'y référant**. Bien souvent, le médecin cède lui-même à la résignation, voire au fatalisme, et n'examine pas systématiquement les pieds de ses patients diabétiques. Ce n'est d'ailleurs pas évident dans une consultation surchargée où le malade, en surpoids, arthrosique, a du mal à enlever ses chaussures et ses chaussettes.
- De plus, le médecin praticien n'est pas « interpellé » quotidiennement par les amputations des diabétiques comme l'est le spécialiste. En effet, dire que 10 % des diabétiques seront un jour amputés d'orteil, de pied ou de jambe signifie que 2 ou, au maximum, 4 des 40 diabétiques suivis en moyenne par un médecin généraliste subiront un jour une telle amputation. Un jour, cela veut dire dans 10 ou 20 ans... **Le drame humain est donc statistiquement trop rare et surtout trop tardif** pour culpabiliser les soignants, d'autant que la négligence du patient suffira rétrospectivement à tout expliquer.
- **Environ 70 % des amputations ont lieu après 65 ans**, âge qui suscite peu l'émotion publique, d'autant que dans les cinq ans qui suivront l'amputation, un tiers à la moitié des diabétiques seront décédés, essentiellement d'infarctus du myocarde.
- Il y a à notre sens une cinquième raison, purement psychologique, peu avouable, mais bien réelle. Dans la hiérarchie des soignants comme dans celle des soignés, **le pied n'est pas un organe noble**. En tout cas, sans comparaison possible avec la main ou le cœur !

Le diabétique à risque doit se départir de cette indifférence et les soignants devraient revoir leur hiérarchie anatomique pour **se préoccuper non seulement des organes, mais aussi du « porteur d'organes »** !

Heureusement, dans le cadre d'un plan gouvernemental pour l'amélioration de la prise en charge du diabète, la Sécurité sociale a décidé de rembourser de façon forfaitaire les soins de pédicurie pour les patients diabétiques à risque podologique de grade 2 (4 consultations et soins de pédicurie podologique spécialisée par an) et de grade 3 (6 consultations et soins de pédicurie podologique spécialisée par an). Il existe, en effet, une classification en 4 grades du risque podologique chez le patient diabétique. Le grade 0 correspond au patient diabétique sans facteur de risque de plaie aux pieds et le grade 1 concerne les patients diabétiques avec une neuropathie périphérique isolée. Le grade 2 correspond au patient ayant une neuropathie associée à une artérite et/ou des troubles statiques. Le grade 3 correspond à des patients ayant une neuropathie et un antécédent de plaie chronique du pied.

À quoi sont dues les plaies chroniques du pied diabétique ?

Le risque podologique, c'est-à-dire le risque d'amputation, est dû à l'artérite et à la neuropathie diabétique. Les troubles trophiques compliquent en effet une fois sur six une artérite isolée, deux fois sur six une neuropathie isolée et trois fois sur six un pied mixte artériel et neuropathique.

Le mécanisme lésionnel est évident en ce qui concerne l'**artérite** des membres inférieurs, puisqu'il faut environ 20 fois plus d'oxygène pour obtenir la cicatrisation d'une plaie cutanée que pour assurer le maintien d'un revêtement cutané. **Toute plaie minime**, due au banal frottement d'une chaussure ou à la blessure d'un ongle incarné ou mal taillé, **risque donc de ne pas cicatriser**. La surinfection de la plaie peut être responsable d'une décompensation brutale avec **constitution en quelques heures d'une gangrène d'un orteil**.

La gangrène des extrémités est 40 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non-diabétique.

La neuropathie intervient par quatre mécanismes

D'abord et avant tout, elle intervient en **supprimant la perception douloureuse**, elle supprime le symptôme d'alerte assurant la protection normale des pieds contre ses nombreux « ennemis » (chaussure, durillon, callosité, cor, fissure talonnière, ongle, clou, gravier, ciseaux, lame de rasoir...).

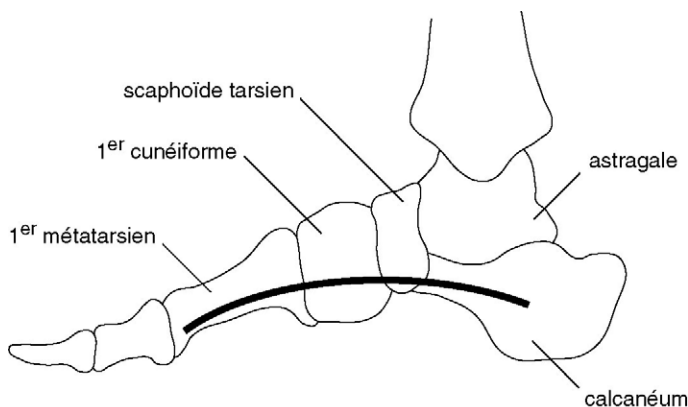
Les troubles moteurs et les troubles de la sensibilité profonde sont à l'origine de déformations et de troubles statiques (pieds creux et orteils en marteau) responsables d'**appuis anormaux**, sources de durillons et de callosités.

Les sept points d'appui plantaire physiologiques

- Les cinq têtes des métatarsiens.
- La styloïde du cinquième métatarsien au bord externe du pied.
- Le talon.

C'est au niveau de ces points d'appui que se développent les durillons qui feront le lit des maux perforants plantaires (voir figure 23.1).

Ces durillons finissent par former l'équivalent d'une pierre, dure, blessant le tissu sous-cutané, provoquant la formation d'une petite poche hydrique. Le liquide sous tension lors de l'appui dissèque les tissus, formant une



La charge du pied se répartit à travers l'astragale, de manière égale sur l'avant-pied et sur le calcaneum

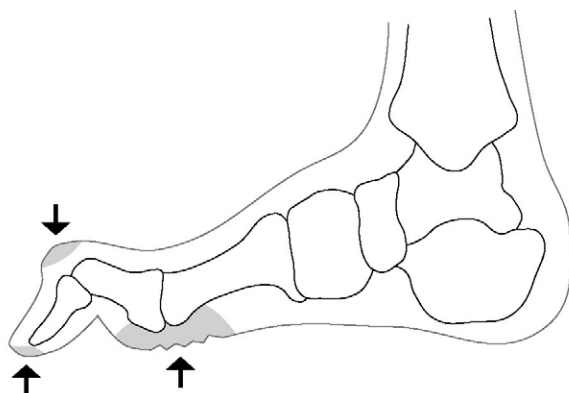
Figure 23.1
Schéma de l'appui normal du pied.

véritable chambre de décollement. L'hyperkératose sèche se fendille, ouvrant la voie à la surinfection avec constitution d'un véritable abcès sous-cutané qui peut fuser vers l'os ou les parties molles ou s'ouvrir à la peau, formant le classique mal perforant entouré de sa couronne d'hyperkératose. Le mal perforant n'est donc ni plus ni moins qu'un « durillon qui a mal tourné ». Il siège électivement au niveau des points d'appui, en particulier sous les têtes des métatarsiens.

La neuropathie végétative est responsable d'une **sécheresse cutanée anormale** et d'une hyperkératose favorisant le développement des durillons et callosités. Les fissures de la kératose talonnière peuvent être à l'origine de surinfection susceptible d'entraîner une nécrose talonnière brutale en cas d'ischémie associée.

Enfin, la neuropathie végétative peut être à l'origine de **shunts artérioveineux** avec perte du réflexe veino-artériel physiologique, à l'origine d'œdèmes neurotrophiques associés à une maldistribution sanguine fragilisant les os du pied. Ainsi, se constituent des **ostéonécroses** et des **fractures indolores** responsables de l'**ostéoarthropathie nerveuse**.

Cette ostéonécrose et ces fractures apparaissent au niveau des zones de contrainte maximale, en particulier au sommet de l'arche interne du pied, au niveau du premier cunéiforme et du scaphoïde. Leur **fracture-nécrose-luxation** entraîne l'effondrement de l'arche interne du pied : c'est le classique **pied de Charcot diabétique**, avec constitution d'un pied-plat élargi, source de troubles statiques à l'origine de durillons et de maux perforants (voir figure 23.2).



La déformation des orteils en marteau entraîne des points d'appui et de frottement anormaux en regard de la tête du métatarsien, au niveau de la face dorsale de l'interphalangienne proximale et de la pulpe de l'orteil.

Figure 23.2

Le « tip-top-toe » syndrome.

Comment dépister les pieds à risque podologique ?

Il s'agit de dépister une neuropathie diabétique ou une artérite. Le dépistage repose uniquement sur l'examen clinique systématique, annuel, des pieds de tout diabétique.

Le pied neuropathique

- Il se caractérise par une chaleur relative, des poulx parfois bondissants, une peau épaisse et sèche, une **hyperkératose au niveau des points d'appui** (c'est-à-dire sous la tête des métatarsiens, au niveau de la styloïde du cinquième métatarsien, au niveau de la pulpe des orteils et sous le talon) et, à un stade évolué, la présence de déformations caractéristiques avec des **orteils en griffes et un pied creux**.
- La perception du tact et de la pression peut être quantifiée à l'aide du monofilament de nylon de 10 g, appliqué sous la pulpe du gros orteil et en regard des faces plantaires des têtes du 1^{er} et du 5^e métatarsien, à 2 reprises. **Si le patient ne perçoit pas la pression du monofilament à 2 reprises sur le même site, on peut affirmer la présence d'une neuropathie.** Plusieurs études prospectives ont démontré la valeur prédictive pour la survenue d'un mal perforant plantaire d'un défaut de perception du monofilament. Mais si le pied est évocateur de neuropathie (voir ci-dessus) et que le patient perçoit bien le monofilament, il faut utiliser d'autres tests de neuropathie, car une perception normale de la pression n'élimine pas le diagnostic.
- On peut trouver une diminution de la perception vibratoire (avec un indice inférieur à 4 au diapason gradué), de valeur au-dessous de 65 ans, des

troubles du sens de position segmentaire des orteils, une diminution de la perception du chaud et du froid et un défaut de perception de la douleur.

- Les réflexes achilléens sont abolis.
- Un antécédent de blessure du pied non perçue par le malade doit être systématiquement recherché. Il permet d'affirmer le risque podologique et d'en faire prendre conscience au malade. La présence d'un antécédent de plaie chronique (> 3 semaines) classe le patient en risque podologique de grade 3, ce qui correspond à un risque relatif 25 fois plus important de présenter une plaie du pied par rapport à un patient diabétique sans risque podologique particulier !

Le pied ischémique

- Il se caractérise par des poulx distaux abolis ou faibles, une peau fine, fragile, glabre, une hyperonychie avec des ongles épais susceptibles de blesser le lit de l'ongle sous-jacent, une froideur relative du pied, parfois une amyotrophie, souvent une asymétrie lésionnelle. L'index de pression systolique (IPS) mesuré à l'aide d'un doppler permet d'affirmer le diagnostic d'artérite lorsqu'il est inférieur à 0,90. Un index inférieur à 0,5 traduit une ischémie sévère. Mais la prise des pressions à la cheville peut être faussée chez les diabétiques en raison de l'existence d'une médiacalcosse empêchant la compression de l'artère par le brassard (ainsi, on peut avoir un IPS surestimé et faussement normal chez un patient présentant des artères de jambes calcifiées). Un index de pression systolique supérieur à 1,30 est ininterprétable en raison d'un défaut de compliance dû à la médiacalcosse. Une pression de cheville inférieure à 50 mmHg associée soit à une plaie ou une nécrose du pied, soit à des douleurs d'ischémie de repos persistantes depuis plus de 15 j, définit le stade d'ischémie critique.
- L'échographie-doppler artériel indispensable en cas d'artérite cliniquement patente est également très utile s'il existe un doute clinique. Toutefois, ses résultats sont opérateur-dépendants. L'écho-dopplériste doit décrire précisément les 3 axes de jambes sous le genou.

Une fois l'examen clinique effectué, il faut grader le risque podologique du patient et lui proposer les mesures de prévention adaptées à son grade, entre autres les consultations remboursées chez le podologue pour les grades 2 et 3 (voir encadré 23.1).

Encadré 23.1

Graduation du risque podologique*

À partir de l'étude de F. J. Rith-Najarian (*Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1386-9), le groupe international d'étude du pied diabétique a proposé **une graduation du risque podologique en distinguant quatre niveaux de risque**, étant entendu que par risque podologique, on entend le risque d'ulcération chronique ou d'amputation.

- **Le grade 0 se définit par l'absence d'artérite ou de neuropathie.** Il peut s'associer ou non à des troubles morphostatiques indépendants du diabète (pied creux, hallux valgus, orteils en griffe...).
- **Le grade 1 est caractérisé par un défaut de perception de la pression du monofilament** appliqué sous les têtes métatarsiennes et la pulpe du gros orteil, mais en l'absence de déformations ou d'artérite. Cette non-perception du monofilament comporte un risque annuel multiplié par 5 de survenue d'une ulcération.
- **Le grade 2 se caractérise par l'association de la non-perception du monofilament et de signes de gravité : troubles morphostatiques et/ou existence d'une artérite** (en l'absence d'ischémie critique). Le risque annuel est ici multiplié par 10.
- **Le grade 3 se caractérise par un antécédent d'ulcération chronique supérieure à trois semaines** avec un risque absolu de récurrence dans l'année évalué à 30 à 40 %.

Cette classification internationale est sûrement provisoire et comporte des lacunes. En effet, plusieurs études ont reconnu comme facteurs de gravité l'insuffisance rénale et la diminution de l'acuité visuelle due à une rétinopathie diabétique. Surtout, cette classification ne rend pas compte de la gravité de l'artérite des membres inférieurs, qui a un niveau de risque reconnu de grade 2.

Cette gradation en quatre niveaux du risque podologique est importante, car elle permet d'adapter la prise en charge.

- **Le grade 0 nécessite uniquement un examen annuel des pieds** à la recherche d'une artérite ou d'une neuropathie.

La prévention repose seulement sur le traitement des facteurs de risque (équilibre glycémique, arrêt d'une intoxication tabagique, traitement d'une hypertension artérielle ou d'une hyperlipidémie).

Des conseils hygiénodétectiques de bon sens sont cependant nécessaires pour que le patient « prenne de bonnes habitudes ».

Surtout, le traitement spécialisé, chirurgical si nécessaire, d'éventuels troubles morphostatiques indépendants peut être justifié, d'autant plus qu'il existe un diabète susceptible de se compliquer un jour d'artérite ou de neuropathie.

- **Le grade 1 se définit par une perte de sensibilité au monofilament et s'accompagne donc en général d'une diminution de la sensibilité à la douleur. Les pieds doivent être examinés tous les trois à six mois.**

Le malade doit bénéficier d'une éducation spécialisée (chaussures, kératose, ongles mal taillés, eau brûlante, coricides...) pour apprendre à protéger ses pieds de ses ennemis quotidiens. Le malade doit notamment apprendre à passer systématiquement sa main dans la chaussure ou secouer la chaussure avant de l'enfiler afin de s'assurer qu'un objet potentiellement blessant ne s'y est pas glissé.

- **Le grade 2 comprend en outre des facteurs de gravité tels que les troubles morphostatiques ou une artérite.**

Le patient doit alors bénéficier d'un examen des pieds à chaque consultation (un à trois mois), **d'une éducation spécialisée**, il apprendra à graisser ses pieds quotidiennement. En plus des autosoins, **il doit bénéficier de consultations de pédicurie-podologie (4 consultations sont remboursées par an)** et, si nécessaire, de la confection d'orthèses plantaires et/ou de chaussures orthopédiques en cas de pied « inchaussable ».

- **Le grade 3**, avec antécédent d'ulcère chronique comporte un très haut risque de récurrence. En effet, l'existence d'un mal perforant est à l'origine d'une altération séquellaire du capiton plantaire sous la tête du métatarsien avec diminution d'épaisseur et fibrose. Cette altération, associée au trouble statique à l'origine de l'hyperkératose, entraîne une augmentation de la pression à la marche menaçant de récurrence. Lorsqu'il existe une rétraction des orteils en marteau, les captons peuvent être subluxés en avant, si bien qu'à la marche, la peau est écrasée entre le sol et la tête des métatarsiens. En cas de survenue d'une ostéite traitée par résection osseuse de la tête métatarsienne, les pressions plantaires verticales se reportent sur les autres têtes métatarsiennes, risquant d'entraîner des maux perforants sous les têtes adjacentes. Ces malades doivent donc bénéficier d'une **prise en charge hautement spécialisée dans des centres de référence** avec confection de semelles et si nécessaire de chaussures sur mesure. Ils doivent avoir un **suivi podologique (6 consultations sont remboursées par an)** et recevoir une formation pratique spécialisée pour la prévention secondaire.

Deux études prospectives ont démontré l'efficacité de cette prise en charge graduée adaptée à l'évaluation du risque.

* D'après l'International Working Group on the Diabetic Foot

Qui sont les patients diabétiques à haut risque podologique ?

Ils se recrutent préférentiellement parmi :

- **les diabétiques âgés**, qui associent neuropathie et troubles statiques podologiques liés à l'âge. De plus, d'éventuels troubles de la vue et/ou des problèmes rhumatologiques peuvent empêcher l'autosurveillance et l'autosoin des pieds qui devront donc être assurés par une tierce personne ;

Un diabétique à risque podologique doit apprendre à protéger ses pieds. Encore faut-il que sa vue et sa souplesse articulaire lui permettent de le voir. Vérifiez-le en faisant une marque avec un crayon-feutre de couleur sur le bord externe de la plante du pied et en demandant au malade de la montrer et de la décrire.

- **les diabétiques alcoolo-tabagiques**, associant volontiers artérite et neuropathie, avec parfois un diabète secondaire à une pancréatite chronique. Les troubles psychologiques et sociaux sont évidemment des entraves majeures à la prévention et aux soins des pieds ;
- **les diabétiques ayant une microangiopathie sévère**, en particulier une néphropathie diabétique aggravant l'artérite et la neuropathie. Parmi ceux-ci, les **greffés rénaux et greffés rein-pancréas** ont en plus un traitement immunosuppresseur favorisant l'athérosclérose (corticoïdes) et inhibant l'angiogenèse. En outre, toute plaie du pied risque chez ces patients d'être la source d'une infection systémique sévère ;
- chez les diabétiques à risque podologique, c'est-à-dire ayant une artérite ou une neuropathie.

Chez ces quatre types de patients particulièrement vulnérables, il est essentiel d'examiner les pieds et les chaussures à chaque consultation. Cet examen sera en même temps l'occasion d'une éducation du patient sur les soins préventifs.

Demandez à un diabétique à risque podologique d'examiner ses pieds devant vous. Ne lui désignez pas le durillon, la mycose interdigitale ou l'ongle mal taillé. C'est à lui de vous les montrer !

De même, vérifiez qu'il glisse la main dans la chaussure ou qu'il la secoue avant de l'enfiler.

Tout diabétique à risque podologique (et si nécessaire un tiers de l'entourage) doit être adressé à une consultation spécialisée de podo-diabétologie pour recevoir une éducation spécifique pour la prévention des plaies du pied.

La question que devrait se poser le médecin généraliste est donc : « Parmi mes 40 patients, quels sont les deux à quatre diabétiques à risque podologique que je dois adresser pour éducation podologique spécialisée ? »

Rappelons que la Sécurité sociale a décidé de prendre en charge sur la base d'un tarif forfaitaire : 4 consultations par an de pédicurie-podologie spécialisée pour les patients diabétiques de grade 2 et 6 consultations par an pour les diabétiques de grade 3.

Que faire en cas de plaie du pied chez un diabétique ?

La première urgence est de supprimer totalement l'appui

L'arrêt de l'appui doit être immédiat et total. Il faut prescrire un arrêt de travail et une chaussure de mise en décharge. C'est la mesure la plus importante. Le malade qui ne souffre pas en raison de la neuropathie comprend mal cette décision d'interdiction absolue (même pour aller aux toilettes). Il est donc essentiel de lui en expliquer l'importance. Les modalités de cette suppression impérative de l'appui sont l'utilisation d'une chaussure WPS® ou Barouk® pour les plaies de l'avant-pied ou d'une chaussure Teraheel® ou Sanital® pour les plaies du talon. On peut aussi utiliser des cannes anglaises, un déambulateur à 2 roulettes ou encore une chaise roulante.

Rechercher la cause de la plaie

Parfois évidente, elle est souvent masquée et pourtant décisive à reconnaître pour la supprimer. Fréquemment, le malade ignore comment il s'est blessé, ayant découvert la plaie fortuitement en enlevant sa chaussure. Cette ignorance (due à l'absence de douleur) est un argument important pour l'existence d'une neuropathie.

Faire la part de l'artérite et de la neuropathie

Les antécédents facilitent, hélas souvent, le diagnostic, qu'il s'agisse de maux perforants plantaires récidivants ou d'un pontage vasculaire, voire d'une amputation d'orteil.

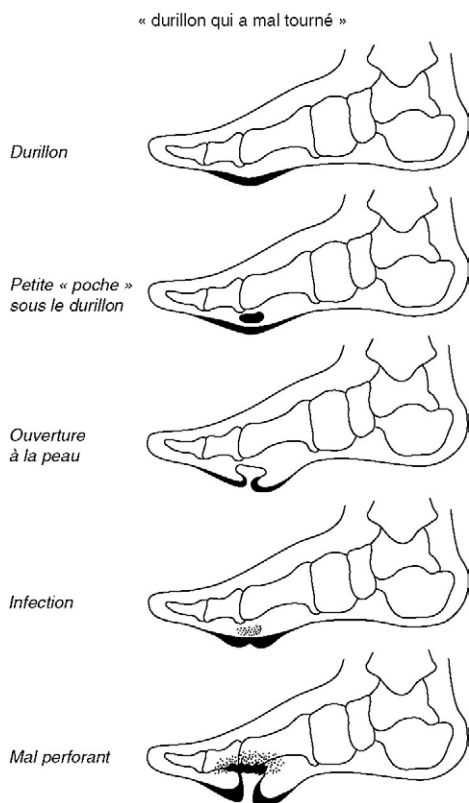


Figure 23.3
Mal perforant plantaire.

L'examen de la plaie elle-même permet de distinguer l'ulcération ischémique du mal perforant neuropathique.

- **Les ulcérations ischémiques** sont souvent provoquées par le frottement au pourtour du pied dans la chaussure, ne serait-ce que par une couture interne saillante ou par un ongle incarné ou mal taillé... La plaie siège donc au pourtour du pied. La peau est fine, fragile, elle peut être arrachée par la simple ablation d'un sparadrap collé (à tort) à même la peau.
- **Le mal perforant**, au contraire, siège au niveau des points d'appui plantaires sous les têtes des métatarsiens, mais parfois aussi au niveau de la pulpe d'un orteil en griffe. Les maux perforants peuvent également se développer sous la kératose des points de frottement anormaux (oignon d'un hallux valgus, cor interphalangien dorsal d'un orteil en griffe, œil-de-perdrix d'un espace interdigital) (voir figure 23.3).

Le mal perforant est pratiquement **toujours initialement infecté**. Sous l'orifice externe entouré de kératose, il existe une importante chambre de décollement.

Il est essentiel de l'expliquer au malade, au besoin à l'aide d'un schéma, pour qu'il comprenne que l'abrasion de la kératose mettra à nu une large perte de substance. Une fois qu'il est drainé, le mal perforant peut être colonisé par des germes sans être infecté.

Rechercher une infection des parties molles

Affirmer une infection de la plaie du pied ne repose que sur l'examen clinique : chaleur, rougeur, pus. Le prélèvement bactériologique ne sert pas à affirmer l'infection, car il est toujours positif. Il ne sert qu'au choix de l'antibiothérapie. Mais la décision de débiter les antibiotiques se fait à partir de l'examen clinique. De manière probabiliste, l'antibiothérapie à débiter en ville en cas d'infection est l'Augmentin® qui permet de couvrir staphylocoque et streptocoque.

Demander dans les 72 h un avis spécialisé

La consultation spécialisée doit en effet répondre en urgence à 4 questions :

1. **Y a-t-il une ostéite ?** Toute plaie du pied doit être explorée par un stylet métallique à pointe mousse à la recherche d'un contact osseux signant l'ostéite. Ce n'est pas une urgence, mais ne pas la traiter empêche la cicatrisation. Le traitement se fait à distance de la prise en charge de l'infection des parties molles et consiste soit en une antibiothérapie durant 3 mois, adaptée aux germes retrouvés à la biopsie osseuse, soit en une chirurgie extrêmement limitée, retirant uniquement le fragment infecté.
2. **Y a-t-il une artérite à revasculariser ?** Il faut par contre en urgence explorer les artères (IPS, doppler, TcPO₂) et organiser si nécessaire une angioplastie ou un pontage artériel.
3. **Est-il nécessaire de drainer chirurgicalement l'infection ?** Ce drainage doit respecter le plus possible les structures osseuses. Il faut rompre avec la vieille habitude d'amputer les pieds des diabétiques sans se soucier des conséquences fonctionnelles. Cette pratique est d'un autre âge et ne devrait plus se voir. Le drainage doit consister en une mise à plat de la cellulite avec pose de drains ou de lames, en conservant la plus grande partie possible du pied.
4. **La mise en décharge est-elle optimale ou est-il nécessaire de prescrire un système spécialisé ?** Il est parfois nécessaire de recourir à une botte plâtrée en résine fenêtrée ou à des orthèses de décharge, en cas de plaie du médio-pied ou très postérieure.

Toute plaie du pied chez un diabétique nécessite-t-elle obligatoirement une hospitalisation en urgence ?

Le malade peut rester à domicile sous surveillance de son médecin s'il s'agit d'une banale blessure survenant **chez un diabétique n'ayant aucune complication du diabète (ni artérite ni neuropathie)**, connaissant la cause de cette blessure et ayant un diabète correctement équilibré et bien surveillé. Il suffit alors de bien nettoyer la plaie à l'eau et au savon de Marseille et de faire un simple pansement favorisant la cicatrisation en milieu humide (compresses Adaptic® ou Jelonet®).

Le médecin surveillera alors régulièrement cette blessure. En l'absence de surinfection et si le diabète est correctement équilibré, il n'y a pas lieu de prescrire d'antibiotiques. Par contre, la **vaccination antitétanique** doit être à jour.

À l'opposé, la survenue de **la moindre blessure cutanée chez un diabétique ayant une artérite et/ou une neuropathie, ou même seulement suspect d'artérite ou de neuropathie, doit être considérée comme une urgence**. Mais c'est une **urgence médicale et non une urgence chirurgicale**. Il faut absolument éviter la « chirurgie transversale » d'urgence (véritable chirurgie de guerre !), conséquence de diagnostics à l'emporte-pièce du type « pied diabétique pourri ».

Les seules urgences chirurgicales sont : la gangrène gazeuse, exceptionnelle, la fasciite nécrosante et la cellulite extensive avec septicémie menaçant la vie du malade. Cette chirurgie doit d'ailleurs se réaliser dans le cadre d'une réanimation médicale avec réhydratation, équilibration du diabète par insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique ou par injections horaires d'insuline rapide.

En hospitalisation

On réalise une détersion variable selon la nature des lésions, extensive en cas de neuropathie isolée, très limitée et peu agressive en cas d'ischémie afin de permettre la limitation spontanée d'une nécrose sèche.

On demande des clichés osseux à la recherche d'une ostéite, un écho-doppler et une mesure de la pression transcutanée en oxygène pour apprécier la vascularisation.

Il faut prescrire le traitement antibiotique probabiliste avant les résultats du prélèvement bactériologique si et seulement s'il existe des signes locaux infectieux extensifs ou des signes généraux. L'antibiothérapie préconisée peut être Augmentin® si le patient vient de la ville et n'est pas susceptible d'être porteur de bactéries multirésistantes. On adapte ensuite l'antibiothérapie en fonction de l'évolution locale et des résultats de l'antibiogramme, en choisissant, chaque fois que possible, les antibiotiques à spectre plus étroit type oxacilline (Bristopen®) pour éviter une sélection de germes résistants. Si le patient a été plusieurs fois hospitalisé, il convient de couvrir de manière probabiliste les germes multirésistants. L'antibiothérapie conseillée peut être alors l'association d'Invanz® et de Vancomycine® (ou Targocid® en cas d'insuffisance rénale). Si le malade est immunodéprimé, il conviendra de remplacer l'Invanz® par la Tazocilline®. En cas de signes généraux, on associe un aminoside par voie parentérale pendant quelques jours. Bien sûr, un rappel de la vaccination antitétanique ou une injection de globulines antitétaniques et une revaccination doivent être systématiques.

S'il existe une artérite, une artériographie sera demandée en vue d'un geste de revascularisation chirurgicale ou d'une angioplastie.

Chez le diabétique, il faut conserver la veine saphène et utiliser, lorsqu'il existe une insuffisance saphénienne, toutes les techniques de cure de cette insuffisance veineuse superficielle permettant de conserver le tronc veineux. Ceci a été dit chez le coronarien mais est encore plus vrai pour le diabétique artéritique.

L'artérite diabétique se caractérise par sa topographie distale, en dessous du genou, avec obstruction d'un ou plusieurs axes jambiers (artères tibiale antérieure, tibiale postérieure, péronière). Mais l'artère pédieuse est souvent perméable. Cette particularité anatomique explique à la fois que la perception d'un pouls pédieux (affaibli) ne suffit pas à éliminer une artérite et que malgré la topographie distale de l'artérite diabétique, un pontage reste le plus souvent possible.

En l'absence d'ischémie et s'il existe une ostéite, un geste d'orthopédie podologique conservatrice (type résection d'une tête de métatarsien ou résection limitée d'une phalange), sans amputation, pourra être réalisé pour raccourcir le délai de cicatrisation. L'antibiothérapie sera poursuivie 6 semaines après le geste chirurgical. Néanmoins, il n'y a pas à ce jour d'étude randomisée ayant montré le bénéfice du traitement médico-chirurgical sur le seul traitement médical prolongé 3 à 6 mois en prenant comme critère de jugement non seulement la durée nécessaire pour obtenir la cicatrisation, mais aussi le taux de récurrence du mal perforant au même endroit ou dans une zone d'appui voisine.

Résultats à moyen terme des pontages artériels chez les diabétiques

Trois ans après pontage artériel des membres inférieurs, 87 % des pontages réalisés chez les diabétiques sont perméables. On a ainsi pu éviter l'amputation dans 92 % des cas. Cela dit, l'angioplastie, au besoin multiple, étagée jusqu'en distalité, tend à remplacer le plus souvent les pontages chirurgicaux. C'est donc elle qui est en général indiquée en première intention.

Finalement, les progrès tiennent à la coordination des différents intervenants

Ces différents intervenants – médecin généraliste, angiologue, diabétologue, médecin-podologue, pédicure-podologue, infirmière, kinésithérapeute, chirurgien vasculaire, chirurgien orthopédiste, chirurgien plastique, bactériologiste, psychologue et assistante sociale – sont au mieux regroupés dans un centre de cicatrisation podologique.

Le chirurgien orthopédiste ne doit intervenir qu'après bilan vasculaire et, si nécessaire, avis de l'angiologue et/ou du chirurgien vasculaire. La priorité est en effet toujours à la revascularisation artérielle quand elle est nécessaire et possible.

Que doit-on enseigner aux patients diabétiques sur le risque podologique ?

Cet enseignement doit être diversifié selon qu'il existe ou non un risque podologique. De même, la fréquence de l'examen des pieds ne doit pas être uniforme.

Une fois par an suffit chez un diabétique qui n'a ni neuropathie ni artérite, à chaque consultation avec un examen non seulement des pieds, mais aussi des chaussures pour tout diabétique ayant un risque podologique reconnu.

Ce que tout diabétique doit savoir sur le risque podologique

Comment savoir si l'on a un risque podologique ?

Ce n'est pas le diabète lui-même mais les complications du diabète qui fragilisent les pieds.

Quelles sont ces complications ?

D'une part, l'artérite, c'est-à-dire l'obstruction des artères qui apportent le sang et l'oxygène aux pieds ; d'autre part, la neuropathie, c'est-à-dire l'atteinte des nerfs des pieds et des jambes. Lorsque les nerfs sont lésés par le diabète, on perd la perception de la sensibilité au niveau des pieds. On perçoit mal ou on ne perçoit plus la chaleur, le froid et surtout la douleur. Donc, on risque de se blesser ou de se brûler sans s'en rendre compte.

Ainsi, il est arrivé qu'un diabétique ayant une neuropathie se brûle les jambes avec de l'eau bouillante ou se blesse avec une aiguille de couturière tombée dans son chaussure sans s'en apercevoir immédiatement...

Tout diabétique doit donc savoir s'il a des pieds fragiles, à protéger ou non.

Demandez à votre médecin s'il existe ou non une artérite

L'artérite entraîne parfois une douleur du mollet à la marche. On ressent une sensation de striction, « ça serre » au bout de quelques centaines de mètres, plus rapidement en montée ou lors d'une marche rapide. La douleur oblige à l'arrêt, elle disparaît en quelques minutes et la marche peut reprendre.

Plus souvent, l'artérite du diabétique est indolore. Elle se traduit par une abolition ou une diminution des poulx artériels palpés au niveau du pied, la peau qui devient fine, fragile, sans poils, alors que les ongles sont souvent épais et cassants. Parfois les pieds sont plus froids que les jambes. Ces constatations prédominent souvent d'un côté.

Vérifiez vous-même la sensibilité de vos pieds

Lorsque les nerfs des jambes sont lésés par le diabète, on perd la perception ou la sensibilité au niveau des pieds. On risque donc de se blesser sans s'en rendre compte. Vous pouvez vous-même vérifier la sensibilité de vos pieds :

- Sentez-vous bien la chaleur (l'eau chaude de la douche) ?
 - Percevez-vous bien la fraîcheur du sol dans la salle de bains ?
 - Repérez-vous tout de suite le moindre corps étranger ou une couture saillante dans vos chaussures ?
 - Lorsque vous achetez des chaussures neuves, sentez-vous tout de suite qu'une pointure est trop petite ou que l'avant de la chaussure est trop serré ?
- Si vous répondez « non » à une de ces questions, vous devez consulter votre médecin pour un examen neurologique plus précis.
- Vous êtes-vous déjà blessé les pieds sans l'avoir senti ?

Si vous répondez « oui » à cette question, vous avez un risque podologique, vous devez apprendre à protéger vos pieds.

Vous n'avez ni artérite ni neuropathie

Si vous n'avez ni artérite ni neuropathie, c'est-à-dire si les pouds sont parfaitement sentis, si votre sensibilité est strictement normale, bien que vous soyez diabétique, vous n'avez aucun risque podologique. Vous devez seulement avoir **une bonne hygiène des pieds**, comme tout le monde devrait l'avoir :

- **Laver tous les jours les pieds** et bien sécher entre les orteils pour éviter la macération. Il est conseillé d'éviter les bains de pieds prolongés.
- **Changer chaque jour de chaussettes.**
- **Choisir des chaussures confortables en cuir souple.**
- Faire chaque jour dans sa salle de bains des **petits mouvements d'assouplissement des pieds** (flexion, extension au niveau de l'avant-pied, de la cheville et des orteils pour garder aux pieds leur souplesse).
- **Appliquer chaque jour une crème hydratante** si vous avez des pieds secs avec de la corne favorisant les fissures (Biafine®, Nivéa®, Akildia®, Neutrogena®).
- Prendre la bonne habitude de **ne pas utiliser d'objets blessants** (ciseaux pointus, lame métallique tranchante, râpes métalliques, etc.).
- **Ne pas utiliser de coricide** (feuille de saule) sur les cors et les durillons.

Ces recommandations n'ont rien de spécifique aux diabétiques, elles sont bonnes pour toute votre famille et vos amis...

Comment éviter l'artérite ou la neuropathie ?

Ne fumez pas ou cessez de fumer pour éviter l'artérite ; 75 % des artérites chez les patients diabétiques surviennent chez les fumeurs. Mais arrêter de fumer n'est pas facile ! Si vous souhaitez arrêter de fumer et que vous rencontrez des difficultés, demandez l'aide de votre médecin.

Gardez un diabète bien équilibré (hémoglobine HbA1c inférieure à 7,5 %, soit une moyenne glycémique inférieure à 1,60 g/l pour éviter la neuropathie diabétique)...

Assurez-vous auprès de votre médecin que votre **tension artérielle** et votre **bilan lipidique** sont normaux.

Moyennant quoi, vous pouvez marcher pieds nus, ramasser des coquillages sur les rochers ou danser toute la nuit ! Si vous vous blessez les pieds, vous cicatrisez facilement comme tout le monde.

En cas de blessure du pied

Laver à l'eau courante avec du savon de Marseille.

Faire un pansement avec un tulle gras et une compresse stérile. Évitez de mettre le sparadrap directement sur la peau ; fixez-le sur la compresse ou la bande qui entoure le pied.

Si vous n'avez pas repéré la cause de la blessure, ou si la plaie devient inflammatoire, rose, douloureuse, contactez en urgence votre médecin.

Matériel utile pour une plaie du pied chez un patient diabétique

- Sérum physiologique.
- Tulle gras ou Jelonet® ou Adaptic®.

- Compresses stériles.
- Bande Nylex®.
- Micropore®.

Objets dangereux à bannir

- Ciseaux pointus.
- Feuille de saule.
- Coupe-cors et râpe du Docteur Scholl®.
- Solution Bétadine®, à utiliser uniquement sur prescription médicale.

Vaccinations

Vous devez être à jour de votre vaccination antitétanique.

Mes pieds sont fragilisés par les complications du diabète. Comment les protéger ?

S'il existe une artérite et/ou une atteinte des nerfs des pieds, vous avez un risque podologique. **Vous devez donc apprendre à protéger vos pieds.**

En effet, si vous avez perdu la sensibilité de vos pieds, vous pouvez vous blesser sans vous en apercevoir. Au lieu d'enlever immédiatement un gravillon ou une punaise tombés dans la chaussure, ou une chaussure qui fait mal, vous les garderez toute la journée et la blessure n'en sera que plus grave. Dans la mesure où vous n'avez pas mal, vous aurez forcément tendance à sous-estimer la gravité de la lésion. N'oubliez pas la maxime diabétologique : « **Pied insensible = pied en danger** »...

Si vous avez une artérite, vous risquez qu'une plaie, même petite, ne puisse cicatriser. En effet, il faut 20 fois plus d'oxygène pour cicatriser une plaie que pour maintenir le revêtement cutané intact. Une toute petite plaie de l'orteil peut, en cas d'artérite sévère, menacer la vitalité de la jambe.

Malgré tous ces risques, les problèmes graves de pieds ne sont pas systématiques ! **Le point de départ est toujours une blessure qui ne survient pas spontanément et peut donc être évitée.**

Comment protéger un pied diabétique fragilisé par une artérite ou une neuropathie ?

Il faut d'abord apprendre à connaître les ennemis du pied. Ils sont au nombre de six :

- D'abord et avant tout, **les chaussures** et en particulier les chaussures **neuves** mal adaptées, souvent trop serrées ou trop pointues, ou encore les chaussures d'été largement **ouvertes** aux corps étrangers (cailloux, gravier...) qui peuvent blesser. Méfiez-vous aussi des chaussures **trop vieilles** qui sont souvent causes de blessures (clous saillants à l'intérieur, doublure déchirée, trou dans la semelle). Lorsque le pied est fragilisé, la couture trop saillante ou le simple pli d'une chaussette frottant dans la chaussure peuvent le blesser.
- **La corne** (que les médecins appellent la kératose). Elle se forme au niveau des points d'appui ou de frottement, provoquant des durillons sous la plante du pied ou des cors au niveau des articulations des orteils. Entre les orteils au niveau des frottements de deux articulations, un cor peut se former, qu'on appelle œil-de-perdrix. Au niveau du talon, la corne est responsable

de fissures ou de crevasses qui finissent par s'infecter. Ces cors, durillons ou fissures sont très douloureux chez les personnes qui n'ont pas d'atteinte des nerfs de la sensibilité. Par contre, chez un patient diabétique qui a une neuropathie, ces lésions sont totalement indolores. Elles vont donc blesser la chair sous-jacente, entraînant une petite poche sous la peau qui finit par s'infecter, formant un abcès.

- **Les ongles.** Ils peuvent être trop épais et à l'étroit dans la chaussure. Ils peuvent être mal taillés, en hallebarde, menaçant l'orteil voisin. Ils peuvent être coupés de trop près, les ciseaux dérapant et blessant la peau. Quand ils sont incarnés, ils sont particulièrement difficiles à couper.
- **La mycose interdigitale.** Il s'agit de champignons qui se développent entre les orteils lorsqu'il y a une macération. Ils provoquent une inflammation (la peau devient rose), puis des fissurations apparaissent, ouvrant la porte aux microbes. C'est cette macération et la mycose qui sont à l'origine de la mauvaise odeur des pieds insuffisamment entretenus.
- **Le cinquième ennemi, ce sont les « autres »,** c'est-à-dire les corps étrangers divers qui peuvent tomber dans votre chaussure ou se glisser dans une chaussure ouverte : gravier, punaise, Coton-Tige®, aiguille à coudre, tube de rouge à lèvres, bras de poupée en celluloïd, pièce de Lego®... (Tous ces objets ont été réellement trouvés dans des chaussures de patients diabétiques ayant une neuropathie.)
- **Enfin, un pied insensible peut être brûlé** par une bouillotte, une couverture chauffante, un radiateur soufflant, un feu de cheminée, l'eau brûlante d'une douche ou d'un bain de pieds, la plaque chauffante d'une « parafan-gothérapie » (cataplasme de boue artificielle chauffée).

Savoir combattre ces ennemis

Savoir choisir ses chaussures

- **Achetez toujours des chaussures fermées** et mettez toujours des chaussettes, y compris l'été. Il est recommandé d'acheter des chaussures en fin de journée, au moment où les pieds ont leur plus grand volume. Choisissez-les à votre taille, à bout large, en cuir très souple sur le dessus, vérifiez cette souplesse avec la main. La semelle du dessous doit être rigide, sauf à la pliure des orteils. Les semelles trop souples, qui permettent de plier en deux la chaussure, ne sont pas recommandées, car le pied moins stable aura tendance à frotter plus sur le cuir du dessus.
- **Préférez les chaussures à lacets**, car l'ouverture est réglable et le pied mieux maintenu frotera également moins sur le cuir du dessus.
- **Jetez les chaussures qui sont trop vieilles** ou qui vous ont blessé, et qui donc vous reblesseront.
- **Partez à la recherche des modèles qui sont adaptés à la morphologie de vos pieds**, préférez les modèles vendus avec plusieurs largeurs pour la même taille, modèle « pieds sensibles », et n'hésitez pas à changer de magasin si les chaussures qu'on vous propose sont inadaptées.
- **Si vous portez des semelles orthopédiques, sortez-les tous les jours de la chaussure**, faites les changer au moins une fois par an. Prenez-les pour essayer des chaussures neuves.

- **Des tennis ou des baskets à semelle épaisse** et ayant un dessus en cuir souple (type Nike Air® ou Reebok® modèle « Fitness ») conviennent le plus souvent.

La corne (cors, durillons, corne talonnière)

Il faut la retirer avec des instruments non agressifs (pierre ponce ou Maniquick® : petite meule fonctionnant sur pile ou sur courant. Le Maniquick® fonctionnant sur courant est plus efficace, mais doit être utilisé avec plus de prudence). Pour que cette corne se reproduise moins vite et qu'elle ne fissure pas, il faut graisser la peau des pieds (vaseline simple, Nivéa®, Neutrogena®, Avibon®, Akildia®, etc.). **En revanche, il faut écarter tout objet contondant (ciseaux, lames, râpes) ou les pommades coricides qui peuvent être à l'origine de blessures graves.**

Les ongles

Si vous ne voyez pas bien ou que vous n'arrivez pas à toucher vos orteils (en raison d'une obésité ou d'une arthrose des genoux ou des hanches), faites couper vos ongles par un pédicure ou une autre personne, averti de votre diabète. **Pour éviter qu'ils ne s'incarnent**, coupez-les plutôt à angle droit très légèrement arrondi. Quand ils sont incarnés, consultez un pédicure-podologue ou un médecin-podologue.

Utilisez plutôt des ciseaux à bouts ronds et ne coupez pas les ongles trop courts.

Le mieux est de les raccourcir ou de les désépaissir très régulièrement avec une lime en carton ou avec un Maniquick®.

Les mycoses

Pour éviter les mycoses, il faut supprimer la macération en vous lavant les pieds tous les jours et en vous essuyant soigneusement entre les orteils. Les bains de pieds sont plutôt déconseillés car ils favorisent la macération.

Changez de chaussettes tous les jours. Évitez les chaussettes provoquant une transpiration (on recommande en général les chaussettes en coton ou en laine plutôt qu'en matériau synthétique).

Enlevez vos chaussures à la maison et mettez des chaussons confortables (chaussons fermés et non des babouches ou des mules...). Utilisez de préférence deux paires de chaussures à porter en alternance un jour sur deux.

Lorsqu'il existe une mycose, un traitement par poudre antimycosique doit être appliqué chaque jour, notamment entre les orteils après lavage et essuyage minutieux (Pévaryl® spray poudre ou Daktarin® poudre matin et soir, ou Amycor® poudre une fois par jour).

Évitez les crèmes ou gel (Pévaryl®, Daktarin®, Amycor®) qui favorisent la macération. Poursuivez ce traitement au moins un mois et traitez l'intérieur des chaussures avec le spray une fois par semaine.

Les corps étrangers

Ne portez pas de chaussures découvertes facilitant l'intrusion des corps étrangers. Mettez systématiquement la main dans vos chaussures avant de les enfiler. Ce geste doit devenir automatique. Pensez au malade qui a enfilé son

chausson dans lequel était tombée une aiguille à coudre. Elle fut retrouvée 3 j plus tard dans l'abcès qui s'était développé...

Méfiez-vous de certaines coutures agressives de chaussettes qui peuvent vous blesser au contact de la chaussure lors de la marche.

Ne marchez jamais pieds nus, même à la maison, encore moins à la plage ou à la mer (si vous voulez absolument vous baigner, mettez des chaussons en caoutchouc comme les adeptes de la planche à voile...).

Évitez les brûlures

N'utilisez jamais de bouillotte, de couverture électrique ou tout autre objet chauffant, mais plutôt une couette, une couverture, des chaussettes en laine pour réchauffer vos pieds. Lorsque vous prenez un bain, testez la température avec un thermomètre ou avec la main avant d'y mettre le pied insensible.

Méfiez-vous également des autres sources de chaleur, telles que les feux de cheminée, les radiateurs, les radiateurs soufflants.

Ne marchez pas pieds nus, surtout sur le sable chaud, la pierre ou le bitume. Un de nos patients se brûla gravement les pieds en marchant sur le marbre en plein soleil de La Mecque, alors qu'il avait perdu ses chaussons de prière.

Vous devez apprendre à examiner vos pieds tous les jours

Avant de vous coucher, examinez soigneusement vos pieds, non seulement le dos du pied, mais aussi la plante du pied et les espaces interdigitaux.

Si vous n'avez pas une souplesse articulaire suffisante pour voir la plante des pieds, utilisez un miroir placé en oblique au bas d'un mur.

Si vous n'avez pas une vue suffisante, votre entourage doit faire cet examen à votre place.

Si vous n'avez pas une vue suffisante mais avez gardé une bonne souplesse articulaire, passez systématiquement le soir la main sur vos pieds (dos et plante) pour vérifier l'absence de lésion.

Si vous constatez une blessure, même petite

Vous devez la nettoyer à l'eau et au savon, rechercher la cause de cette lésion, mettre un pansement sans sparadrap collé sur la peau et consulter votre médecin le plus vite possible.

Si vous avez une artérite, il est formellement interdit de coller du sparadrap sur la peau des pieds qui risquerait d'être arrachée avec lui. Le collant doit être mis sur la bande recouvrant le pansement.

Stratégie diagnostique de l'ostéite du pied diabétique (voir tableau 23.1)

- Exploration systématique au stylet.
- Radios centrées, au besoin répétées.
- IRM ou double scintigraphie : jamais en première intention, jamais systématique, seulement si le résultat peut changer le traitement !
Devant le retard de cicatrisation d'un mal perforant plantaire, il faut rechercher :
 - la persistance de l'appui (défaut de compliance du malade) ;
 - une ostéite (stylet, radiographie, IRM ?) ;
 - une artérite associée (doppler, TCPO₂, artériographie).

Que prescrire comme pansement devant une plaie du pied chez un patient diabétique ?

1. Lavage au savon du pied.
2. Rinçage de la plaie au sérum physiologique.
3. Lavage à la Bétadine® que s'il existe une infection des parties molles concomitante.
4. Détersion des zones fibrineuses à la curette.
5. Crème bétadinée sur l'os qu'en cas d'ostéite évolutive avec inflammation des parties molles adjacentes.
6. Pansement gras type Jelonet®, Tulle gras®... en cas de plaie bourgeonnante.
7. Pansement absorbant en cas de plaie suintante et/ou très fibrineuse type Algostéryl®.
8. Fluorescéine aqueuse pour assécher une zone nécrotique.
9. Thérapie par pression négative (TPN) recommandée en première intention s'il s'agit d'une plaie non suturable avec perte de substance étendue ou profonde, sur un pied non ischémique ou après revascularisation efficace, non infectée et avec moins de 50 % de fibrine résiduelle. *En présence d'une aggravation de la plaie, de l'absence d'amélioration lors de deux changements de pansement consécutifs ou à l'issue d'une semaine d'utilisation, le traitement par pression négative doit être arrêté.*

Tableau 23.1

Diagnostic d'ostéite ou pourquoi faire simple si on peut faire compliqué ?

	Sensibilité	Spécificité
Radios	62 %	64 %
IRM	99 %	81 %
Scintigraphie Tc-99	85 %	45 %
Scintigraphie leucocytes marqués	89 %	79 %
Double scintigraphie	100 %	95 %
Stylet métallique	66 %	85 %

JAMA 1995 ; 273 : 712.

Pour en savoir plus

- Ha Van G, Hartemann A, Lejeune M, Jacqueminet S, Menou P, Greau F, et al. Le pied diabétique. In: Grimaldi A, et al, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.
- Ha Van G, et al. Pied diabétique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Podologie, 27-140-A-10. 2000. 16 p.
- Levin ME, O'Neal LW. The diabetic foot. 5th ed. Saint Louis: Mosby; 1988.

- › La prévalence du diabète augmente avec l'âge : après 75 ans, plus de 15 % de la population est diabétique.
- › Le risque iatrogène, en particulier hypoglycémique, est plus élevé.
- › Pour autant, le renoncement thérapeutique est souvent abusif et dangereux. On ne doit pas tolérer des glycémies à jeun régulièrement supérieures à 2,50 g/l chez une personne âgée. L'insulinothérapie n'est donc pas assez souvent prescrite.
- › Le diabétique âgé est souvent aussi à risque podologique en raison de l'augmentation de la prévalence de l'artérite et de la neuropathie avec l'âge ; 65 % des amputations sont faites après 65 ans !

Après l'âge de 75 ans, 15 à 20 % de la population des pays industrialisés serait diabétique et 10 % aurait une intolérance aux hydrates de carbone. Deux tiers des patients diabétiques hospitalisés ont plus de 65 ans. **Coma hyperosmolaire, neuropathie cachectisante, otite maligne externe** sont des complications privilégiées de ces personnes âgées diabétiques ou intolérantes aux hydrates de carbone. Soixante-cinq pour-cent des amputations pour pieds diabétiques sont réalisées chez des patients de plus de 65 ans.

Les personnes diabétiques âgées sont les principales victimes des **comas hypoglycémiques** provoqués par les sulfamides hypoglycémiant (environ 0,2 %). C'est dire l'importance d'une approche gériatrique de la diabétologie.

La détermination de l'objectif glycémique en termes d'HbA1c devra prendre en compte l'âge mais surtout les complications existantes, les comorbidités et l'espérance de vie. Le traitement choisi devra permettre d'atteindre cet objectif en maîtrisant les risques pour les patients (hypoglycémie en particulier).

Deux règles médicales générales s'appliquent ici tout particulièrement

- Tout traitement médicamenteux n'est justifié que dans la mesure où le bénéfice escompté (la prévention de la microangiopathie, par exemple) est supérieur au risque iatrogène encouru (l'hypoglycémie par exemple).
- Il est souvent plus facile de prévenir que de guérir (par exemple : le coma hyperosmolaire pourrait pratiquement toujours être évité, et le taux des amputations pourrait être réduit d'au moins 50 %).

En effet, le patient diabétique âgé est trop souvent victime à la fois d'un **excès de prescription de comprimés** (les comprimés hypoglycémiant s'inscrivant dans une longue liste de comprimés) et d'une **insuffisance de surveillance, d'information et de soins préventifs**.

La difficulté tient en fait à l'extrême diversité de la situation clinique : le diabète peut être récent ou ancien, compliqué ou non de micro- ou de macroangiopathie, ou des deux. Le patient diabétique peut être « pas trop âgé », « assez âgé » ou « très âgé » ; ses capacités physiques et intellectuelles, de même que sa situation psychologique et sociale peuvent être très variables et rapidement évolutives. C'est le médecin de famille qui est le mieux placé pour évaluer l'ensemble de ces paramètres avant de prendre une décision thérapeutique adaptée.

Existe-t-il des particularités diagnostiques dues à l'âge ?

Contrairement à une croyance répandue, la glycémie à jeun n'augmente pratiquement pas avec l'âge. Seule la glycémie postprandiale augmente de 0,05 à 0,10 g/l toutes les décennies après 40 ans, en raison essentiellement du développement d'une insulino-résistance. La diminution de la masse maigre, la baisse de l'activité musculaire, la modification de la répartition topographique du tissu adipeux devenant « androïde » et « viscéral » expliquent en partie cette insulino-résistance liée à l'âge.

Quoi qu'il en soit, l'accord international définissant le diabète par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises ou une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale supérieure ou égale à 2 g/l ne tient pas compte de l'âge. Ces valeurs correspondent au **seuil à risque de rétinopathie**. Il est cependant possible que chez le sujet âgé présentant un vieillissement axonal physiologique, le **seuil glycémique à risque de neuropathie** soit plus bas, expliquant l'observation non exceptionnelle chez les personnes âgées de neuropathies diabétiques sévères, alors que le trouble métabolique semble peu important et qu'il n'existe aucun signe de rétinopathie.

L'âge accentue les fluctuations du profil glycémique nyctéméral. Ce profil se caractérise par une **tendance à l'hyperglycémie en fin de nuit** (phénomène de l'aube) avec un pic hyperglycémique suivant le petit-déjeuner. Ce pic s'explique par l'insulino-résistance provoquée par le jeûne nocturne, alors que la sensibilité à l'insuline est maximale dans l'après-midi. C'est pourquoi la glycémie postprandiale de 14 h est souvent plus basse que la glycémie à jeun. L'horaire le plus fréquent des hypoglycémies est la fin d'après-midi, avant le dîner. Le dîner est, en revanche, suivi d'un nouveau pic glycémique avec baisse régulière de la glycémie dans la première moitié de la nuit.

Quels sont les objectifs glycémiques ?

On sait que la définition du diabète est le résultat d'études prospectives ayant permis de reconnaître le seuil glycémique susceptible de provoquer en 10 à 15 ans l'apparition d'une rétinopathie diabétique. En toute logique, cette définition ne peut s'appliquer aux sujets âgés que dans la mesure où leur espérance de vie, supérieure à 10 ans, pose le problème de la prévention de la microangiopathie. C'est évidemment le cas d'un « jeune vieux » de 70 ans, mais chez une personne de plus de 80 ans, il ne devient légitime de traiter

Tableau 24.1**Définir l'objectif glycémique d'une personne âgée (plus de 75 ans)**

Évaluation de l'état de santé : 3 catégories
<ul style="list-style-type: none"> Personnes dites « vigoureuses » : en bon état de santé, indépendantes et bien intégrées socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, qui sont assimilables aux adultes plus jeunes.
<ul style="list-style-type: none"> Personnes dites « fragiles » : à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades. Elles sont décrites comme une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation.
<ul style="list-style-type: none"> Personnes dites « malades » : dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une poly-pathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.
Choix de l'objectif en termes d'HbA1c selon l'état de santé
<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées dites « vigoureuses » et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante : mêmes cibles que les sujets plus jeunes.
<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées dites « fragiles » : cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % recommandée.
<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées dites « malades » : éviter en priorité les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies. Glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/l et/ou un taux d'HbA1c inférieur à 9 % recommandé.

Haute Autorité de santé ; 2013.

par des médicaments potentiellement dangereux (sulfamides hypoglycémiant ou insulinothérapie) que des hyperglycémies symptomatiques responsables de polyuro-polydipsie, d'amaigrissement ou d'asthénie ou des hyperglycémies susceptibles de favoriser les infections, c'est-à-dire, en pratique, des glycémies à jeun supérieures à 1,80 g/l avec une HbA1c supérieure à 9 %.

La Haute Autorité de santé en 2013 recommande donc de distinguer 3 catégories de patients âgés (voir tableau 24.1) : les personnes vigoureuses chez qui les recommandations doivent être les mêmes que chez les plus jeunes ; les personnes fragiles chez qui l'objectif est une HbA1c à 8 % et les personnes malades chez qui l'objectif d'HbA1c est 9 %.

Règles à respecter concernant la rétinopathie

Lorsqu'il existe déjà une rétinopathie, que le diabète soit anciennement connu ou depuis longtemps méconnu et récemment découvert, le risque d'aggravation de la rétinopathie dépend :

- de la gravité des lésions rétinienues initiales ;
- de l'équilibre glycémique ;
- de la pression artérielle.

L'âge et la durée du diabète ne modifient pas fondamentalement ces données. C'est pourquoi il est essentiel de **respecter les règles suivantes** :

- Tout patient diabétique non insulino-dépendant nouvellement découvert doit bénéficier, dès le bilan initial, d'un examen du **fond d'œil**. Une fois sur cinq environ, on découvrira des lésions rétinienues témoignant de l'ancienneté du diabète.

- Tout patient diabétique, quel que soit son âge, doit avoir chaque année un **examen du fond d'œil et une mesure de la tension oculaire** ; on ne peut espacer la fréquence du fond d'œil à « tous les deux ans » que si le précédent est normal et l'HbA1c à moins de 8 %.
- **Toute rétinopathie évolutive doit bénéficier**, y compris chez le diabétique âgé, d'un effort d'amélioration de l'équilibre glycémique (glycémie inférieure à 2 g/l tout au long de la journée, HbA1c inférieure à 8 % pour une normale de 4 à 6 %) et d'un traitement antihypertenseur visant à ramener progressivement la pression artérielle à des valeurs inférieures à 140/90 mmHg.

L'âge du patient diabétique apporte-t-il des particularités aux complications du diabète ?

Le sujet âgé est souvent victime de polypathologies, si bien qu'un trouble fonctionnel peut avoir chez lui plusieurs causes.

- Ainsi, la **chute de l'acuité visuelle** peut bien sûr être due à une rétinopathie diabétique, mais aussi et plus encore à une cataracte, un glaucome ou une maculopathie sénile.
- L'**insuffisance rénale** peut être due à une glomérulopathie diabétique (si le patient a en même temps une rétinopathie), mais le plus souvent également à une néphropathie vasculaire ou à d'autres pathologies uronéphrologiques. De même, les troubles mictionnels peuvent être secondaires à une vessie neurogène due à la neuropathie végétative diabétique, mais ils ont beaucoup plus souvent des causes proprement urologiques.
- L'**hypotension orthostatique** peut témoigner d'une neuropathie sympathique diabétique, mais elle peut surtout traduire la diminution physiologique du baroréflexe, majorée éventuellement par un athérome aortique et carotidien sévère et surtout les traitements antihypertenseurs.

Le diabète, vraisemblablement en accroissant le processus de glyco-oxydation des membranes et de la matrice extracellulaire, accélère le **vieillessement physiologique et les pathologies qui y sont liées**.

- Ainsi, la **cataracte** sénile est plus fréquente chez les patients diabétiques, de même que le glaucome primitif et la **rétraction du vitré**.
- On sait que l'**abolition des réflexes achilléens et de la perception vibratoire** n'a pas grande signification après 70 ans, mais cette neuropathie axonale de sénescence pourrait rendre compte de la susceptibilité particulière des personnes diabétiques âgées à la neuropathie diabétique.
- Enfin, à côté de l'athérome, on sait que l'âge est responsable du développement d'une **artériosclérose** caractérisée par une fibrose intimale et une dégénérescence hyaline de la media avec constitution d'une **médiacalcosé** débutant aux extrémités.

Ce vieillissement accéléré, l'intrication de la macro- et de la microangiopathie peuvent expliquer les particularités cliniques des complications dégénératives du diabète chez le sujet âgé :

- Ainsi, la **rétinopathie diabétique** se caractérise à cet âge par une fréquence plus grande de la **maculopathie œdémateuse et/ou ischémique**, de

traitement difficile, tandis que la rétraction totale du vitré est un facteur de protection du développement d'une rétinopathie proliférante.

- **L'artériosclérose et l'athérome** pourraient expliquer les particularités de la glomérulopathie diabétique : absence de syndrome d'hyperfiltration-hypertrophie, **évolution plus lente vers l'insuffisance rénale terminale**.
- **L'âge** majore surtout de façon importante le risque de neuropathie et particulièrement de certaines **neuropathies graves** compliquant volontiers des « petits diabètes », en l'absence de toute autre manifestation de microangiopathie (pas de rétinopathie diabétique). Le sexe masculin, la grande taille, un alcoolisme associé seraient des facteurs de risque supplémentaires. Il peut s'agir :
 - certes de la **polyneuropathie sensitivoréflexe**, avec deux conséquences particulières : d'une part, des troubles de l'équilibre, dus à une ataxie avec risque de chutes ; d'autre part, des défauts statiques du pied, source de durillons et de callosités, qui en l'absence de perception douloureuse, blesseront les tissus sous-cutanés jusqu'à la constitution d'un mal perforant (voir chapitre 23) ;
 - mais aussi d'une **neuropathie douloureuse** pouvant aller jusqu'à la grande **multinévrite, cachectisante pseudo-néoplasique**, intéressant les quatre membres. Rare, elle évolue favorablement, les douleurs étant le plus souvent calmées par l'amitriptyline (Laroxyl®). Elle impose le recours temporaire à une insulinothérapie. En chronique, on peut utiliser les différentes molécules recommandées dans la neuropathie douloureuse – amitriptyline (Laroxyl®), duloxétine (Cymbalta®), gabapentine (Neurontin®) ou prégabaline (Lyrica®) –, mais les effets secondaires sont majeurs et les interactions médicamenteuses à surveiller ;
 - de même, la **neuropathie amyotrophique** proximale, pseudo-myopathique, dont l'évolution est également le plus souvent favorable ;
 - les **mononeuropathies** surviennent particulièrement chez les personnes âgées, notamment les **paralysies oculomotrices**. Rappelons que l'atteinte du III intrinsèque invite à éliminer une pathologie tumorale, notamment à l'aide d'un scanner. Il peut s'agir de cruralgies, volontiers pluriradiculaires, parfois bilatérales avec des douleurs nocturnes interdisant le sommeil ;
 - enfin, c'est chez les sujets âgés qu'a été rapportée la possibilité d'une aggravation rapide mais heureusement transitoire de la **neuropathie** lors de l'amélioration de l'équilibre glycémique par institution d'une insulinothérapie. Cette **aggravation** semble être secondaire à la variation trop brutale de l'osmolarité et à la correction trop rapide des troubles métaboliques secondaires à l'hyperglycémie chronique.

Problèmes oculaires du diabétique âgé

- Rétinopathie diabétique (maculopathie plus souvent que rétinopathie proliférante) : 50 % des anciens diabétiques.
- Cataracte sénile : 40 %.
- Dégénérescence maculaire : 28 %.
- Glaucome : 7 %.

Quand faut-il rechercher une pathologie sous-jacente au diabète ?

La découverte d'un diabète ou l'apparition d'un déséquilibre glycémique lors d'un diabète connu jusque-là bien équilibré peuvent n'être qu'une évolution « naturelle » de la défaillance insulinosécrétoire. Cependant, elles imposent la recherche d'une « pathologie sous-jacente » :

- **une hyperthyroïdie**, qui chez les personnes âgées peut ne se traduire que par un amaigrissement et une tachycardie ;
- **un cancer**, notamment **du pancréas**, plus fréquent chez le diabétique. Une échographie ou un scanner abdominal pourra être utile. En revanche, le dosage systématique des marqueurs carcinologiques ACE et CA 19-9 est sans intérêt, d'autant que le CA 19-9 peut être augmenté en cas de déséquilibre glycémique ;
- **une infection torpide**, urinaire, biliaire ou pulmonaire, encore souvent **tuberculeuse**, alors même qu'il n'y a pas de fièvre et que la VS ne donne pas toujours l'alerte. Une banale infection **stomatologique** chronique secondaire à une denture délabrée.

En fait, tout syndrome inflammatoire, toute dénutrition, tout alitement prolongé entraîne une dégradation de la tolérance glucidique.

Le patient diabétique âgé est souvent fatigué

Cette fatigue peut être la conséquence de l'**hyperglycémie** et de la carence insulinique. Il conviendra de convaincre le malade d'accepter rapidement une insulinothérapie susceptible d'entraîner une amélioration spectaculaire de l'état général.

Mais cette asthénie peut aussi être un symptôme de **dépression** chez un patient âgé dont on bouleverse le mode de vie ou s'expliquer par l'observance scrupuleuse d'un **régime abusivement restrictif**.

Elle peut encore être un symptôme de **dysthyroïdie** (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie), plus fréquente chez les diabétiques.

Elle peut enfin être la seule traduction d'une **insuffisance coronaire**. Il s'agit alors plus volontiers d'une asthénie d'effort. Associée à une dyspnée d'effort, elle témoignerait d'une insuffisance cardiaque ischémique débutante. **L'infarctus du myocarde** est souvent indolore chez les diabétiques et particulièrement chez le diabétique âgé. C'est pourquoi il doit être recherché de principe, devant tout symptôme anormal de survenue brusque (dyspnée, toux nocturne, trouble digestif, baisse tensionnelle inexpliquée, grande fatigue) ou devant un déséquilibre inexpliqué du diabète.

Lors d'un déséquilibre inexpliqué du diabète avec amaigrissement, il convient de rechercher :

- une infection torpide (urinaire, biliaire, pulmonaire, stomatologique) ;
- un syndrome inflammatoire (par exemple : une maladie de Horton) ;

- une dysthyroïdie ;
 - une cardiopathie ischémique ;
 - une dépression ;
 - un cancer, en particulier un cancer du pancréas ;
- ... avant d'envisager une évolution vers l'insulinorequérance.

Quels hypoglycémiants oraux prescrire ?

En raison du risque (théorique) d'acidose lactique mortelle dans 50 % des cas, les biguanides sont formellement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et leur posologie doit être réduite à un seul comprimé de 850 ou 1000 mg par jour lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Ils sont contre-indiqués aussi en cas de défaillance hépatique, d'insuffisance respiratoire chronique, d'insuffisance cardiaque décompensée.

Certains diabétologues estiment même qu'il faut systématiquement interdire les biguanides chez les patients de plus de 70 ans en raison de la diminution de la filtration glomérulaire avec l'âge. Tout dépend en fait de l'état clinique du patient et du bénéfice glycémique évalué par un essai d'arrêt systématique du médicament.

Rappelons ici que les biguanides doivent être arrêtés juste avant et 2 j après un examen radiologique avec passage de produit iodé intravasculaire, car ce dernier comporte un risque d'insuffisance rénale aiguë, ou 2 j avant une anesthésie générale.

Ils doivent être immédiatement arrêtés en cas d'accident cardiovasculaire.

Quel insulinosécréteur choisir ?

Les sulfamides hypoglycémiants comportent toujours un risque d'hypoglycémie particulièrement redoutable chez le sujet âgé, avec un taux de coma hypoglycémique d'environ 0,2 %, un taux de décès de 5 à 10 % et un taux de séquelles neurologiques de 3 à 5 % (ces chiffres correspondent en fait à l'ensemble de la population traitée par sulfamides hypoglycémiants et doivent donc être majorés en ce qui concerne la population âgée, particulièrement vulnérable).

En effet, l'hypoglycémie est souvent insidieuse, progressive, avec peu ou pas de signes adrénergiques d'alerte. Le malade « s'enfoncé » doucement dans le coma.

Elle dure plusieurs heures, voire plusieurs jours, et a tendance à rechuter en raison même de la durée d'action prolongée des sulfamides, y compris de ceux dont la demi-vie pharmacologique est brève. Le sulfamide hypoglycémiant qui a la durée d'action la plus courte est indiscutablement le Glibénèse®. Les glinides de durée d'action courte pourraient avoir une indication particulière chez le sujet âgé, d'autant que la posologie peut être adaptée à l'alimentation parfois variable à ces âges.

Elle peut être responsable d'une chute traumatique (fracture, hématome cérébral...) ou **provoquer un accident cardiovasculaire**. Elle peut d'ailleurs prendre le masque de pseudo-accidents ischémiques transitoires, dont l'horaire de survenue nocturne ou préprandial serait évocateur.

En cas de coma hypoglycémique par sulfamides hypoglycémiant, **le traitement par injection de glucagon semble contre-indiqué** en raison du risque d'aggravation de l'hypoglycémie par stimulation de l'insulinosécrétion (l'effet hyperglycémiant du glucagon dépendant des réserves hépatiques en glycogène).

Le traitement en urgence du coma hypoglycémique par sulfamide hypoglycémiant repose sur **l'injection intraveineuse de plusieurs ampoules de glucosé à 30 %, suivie d'une perfusion de sérum glucosé à 5 ou 10 %**. **Tout coma hypoglycémique provoqué par un sulfamide hypoglycémiant nécessite donc impérativement une hospitalisation.**

Les principaux responsables sont les sulfamides puissants et à demi-vie longue (glibenclamide, glimépiride, gliclazide). Mais tous les sulfamides hypoglycémiant sans exception peuvent être responsables de comas hypoglycémiques.

Les comas hypoglycémiques surviennent particulièrement en début de traitement et il faut donc commencer par des doses faibles, augmentées très progressivement en fonction des glycémies de contrôle (par exemple : un demi-comprimé de Diamicon®, ou de Glibénèse®, ou d'Amarel® 1 mg, ou un comprimé de Daonil® faible, ou encore un comprimé de Novonorm® 1 mg).

Enfin, les hypoglycémies sont éventuellement provoquées par les **associations médicamenteuses** dangereuses, surtout avec le Dakarin®, mais aussi avec le Bactrim®, les antivitaminés K, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les fibrates, les IEC et le Zyloric®.

L'hypoglycémie est particulièrement à craindre chez le sujet dénutri et chez l'insuffisant rénal. Néanmoins, le répaglinide (Novonorm®) peut être utilisé même si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Par contre, les sulfamides hypoglycémiant seront arrêtés dès que la clairance est inférieure à 30 ml/min.

Lorsqu'on prescrit un glinide ou un sulfamide hypoglycémiant, il convient d'**informer le malade du risque hypoglycémique**, lui préciser qu'il ne doit pas prendre ses comprimés s'il est obligé de sauter un repas, **insister pour qu'il ait toujours sur lui trois morceaux de sucre** et le contrôler lors des consultations ultérieures.

Lui remettre une carte de diabétique où figurent ses traitements, insister pour qu'il demande à tout médecin de **vérifier la compatibilité des médicaments pris**.

En toute rigueur, la prescription d'un glinide ou d'un sulfamide hypoglycémiant devrait s'accompagner d'une **éducation de l'autocontrôle glycémique**, sous réserve d'une acuité visuelle, d'une habileté manuelle et d'une compréhension suffisantes.

Si le malade ne veut pas ou ne peut pas pratiquer ces autocontrôles, il sera sage de demander tous les deux ou trois mois un contrôle de la glycémie préprandiale à jeun le matin, mais peut-être aussi et surtout avant le déjeuner ou avant le dîner, et ce même quand la glycémie à jeun est supérieure à 1,80 g/l. Rappelons que **l'heure la plus fréquente de l'hypoglycémie chez les patients traités par sulfamides hypoglycémians se situe en fin d'après-midi, vers 18-19 h**. Si besoin, les prélèvements seront réalisés à domicile.

Quand prendre les sulfamides hypoglycémians ?

Classiquement, il convient de les prendre 15 à 30 min avant le repas, estomac vide. En réalité, ce conseil n'a pas été validé et l'on peut conseiller de prendre les médicaments **en début de repas**. De même, en dehors du Glibénès®[®], pour lequel une prise fragmentée paraît légitime, il semble qu'il n'y ait pas de bénéfice à prendre les autres sulfamides hypoglycémians (Diamicron®, Daonil®...) en trois prises plutôt qu'en deux, voire en une prise. On conseillera donc le plus souvent une prise matin et soir, ce qui favorisera l'observance thérapeutique (les malades oublient souvent de prendre les comprimés de midi).

Les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)

Les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4) sont des insulinosécréteurs glycémie-dépendants. Elles ont l'avantage de ne pas entraîner d'hypoglycémie. Elles pourraient donc être particulièrement intéressantes chez les personnes âgées. Néanmoins, actuellement, certaines doivent être arrêtées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min), d'autres doivent être prescrites à mi-dose (voir chapitre 10).

Quand recourir à une insulinothérapie chez un diabétique âgé ?

L'insulinothérapie s'impose à l'évidence lorsqu'il s'agit d'un **diabète insulino-prive** cétosique ancien ou de découverte récente, ce qui n'est d'ailleurs pas tout à fait exceptionnel. Plus souvent, il s'agit d'un diabète de type 1 d'évolution lente, se présentant sous la forme de diabète non insulino-dépendant pendant 5 à 10 ans avant de se décompenser sur un mode cétosique. Cependant, la présentation clinique est volontiers particulière par l'absence d'obésité et par l'association à une maladie auto-immune d'organe telle qu'une hypothyroïdie auto-immune ou une maladie de Biermer.

Mais l'indication majeure tient à l'histoire naturelle du diabète non insulino-dépendant. En effet, 5 % des diabétiques de type 2 voient chaque année s'épuiser leur réponse insulinosécrétoire aux sulfamides hypoglycémians. Cet épuisement se traduit par une hyperglycémie, avec ou sans amaigrissement

modéré, avec ou sans fatigue. Après avoir éliminé une pathologie sous-jacente, on peut conclure à l'évolution vers le diabète insulino-nécessitant, mais la décision thérapeutique est parfois difficile à prendre en raison des réticences psychologiques du malade et de son entourage. De ce point de vue, il convient de distinguer trois situations :

- **Le diabétique âgé « jeune ou encore jeune »** (qui, de nos jours, peut avoir 70–75 ans) qui pourra facilement associer aux hypoglycémiantes oraux pris dans la journée une injection d'insuline faite le soir au coucher à l'aide d'un stylo (insuline NPH). Il apprendra facilement la technique lors d'une consultation médicale ou infirmière, voire lors d'une hospitalisation de jour. Il n'aura pas besoin d'être hospitalisé et ne verra nullement sa vie sociale limitée par cette insulinothérapie.
- **À l'opposé, le sujet âgé, ayant déjà perdu une partie de son autonomie**, sera incapable de réaliser lui-même l'injection d'insuline (il a souvent plus de 80 ans). Elle sera faite après contrôle de la glycémie capillaire par un tiers, soit un membre de l'entourage, soit plus souvent une infirmière qui viendra une ou deux fois par jour à domicile. L'insulinothérapie a alors le bénéfice de permettre une meilleure surveillance médicale et paramédicale (voir encadré 24.1).
- Il reste les patients autonomes mais apparemment incapables de faire eux-mêmes l'autocontrôle ou l'injection d'insuline en raison de troubles physiques (troubles de la vue, tremblements...) ou cognitifs. La prescription d'une insulinothérapie faite à domicile par une infirmière risque d'être vécue comme une première perte d'autonomie. Elle nécessite donc réflexion et préparation psychologique du malade.

Quoi qu'il en soit, lorsqu'on prescrit une insulinothérapie chez une personne âgée, il est essentiel d'éviter les hypoglycémies, en particulier nocturnes et matinales.

Pour ce faire, trois schémas d'insulinothérapie paraissent possibles selon la nature du diabète (gardant ou non une insulinosécrétion résiduelle endogène) et selon le profil glycémique nyctéméral :

- **Quand la glycémie la plus basse de la journée est la glycémie matinale**, on peut recourir à une petite dose d'analogue lent de l'insuline (Lantus® 8 à 24 U) à injecter le matin. Si on est amené à augmenter les doses, par exemple à plus de 24 unités, il nous paraît préférable de recourir à une injection matinale d'insuline de durée intermédiaire, type NPH ou Detemir®, couvrant les besoins insuliniques de la journée sans prendre le risque d'hypoglycémie nocturne.
- **Au contraire, lorsque la glycémie du matin est élevée** alors que les glycémies de fin de journée sont satisfaisantes, c'est-à-dire lorsque la glycémie matinale dépasse 2 g/l, il devient prioritaire d'abaisser la glycémie matinale. Pour ce faire, on peut recourir à une injection le soir, avant ou après le dîner, d'analogue lent de l'insuline (glargine Lantus®) ou semi-lent (NPH ou Detemir Levemir®), en rappelant que l'insuline NPH est moins chère que les analogues lents. Le rapport bénéfice/risque est pratiquement identique dans le diabète de type 2. Le seul objectif doit être l'obtention d'une glycémie matinale inférieure à 1,80 g sans hypoglycémie nocturne.

Encadré 24.1**Prescription chez une personne âgée de l'injection d'insuline réalisée à domicile par une infirmière**

« Faire chaque jour, y compris dimanche et jours fériés, à domicile par une infirmière, une injection d'insuline ... :

- x unités le matin à ... h, après contrôle de la glycémie capillaire ;
- y unités le soir à ... h, après contrôle de la glycémie capillaire.
- Si glycémie du soir supérieure à 2 g/l (ou 2,50 g/l) pendant plus de 2 j consécutifs, sans hypoglycémie dans la journée, augmenter la dose d'insuline du matin de deux unités.
- Si glycémie du soir inférieure à 1,20 g/l, baisser le lendemain la dose d'insuline du matin de deux unités.
- Si malaise hypoglycémique dans la journée, baisser le lendemain la dose du matin de quatre unités.
- Si glycémie du matin supérieure à 2 g/l (ou 2,50 g/l) pendant plus de 2 j consécutifs, sans malaise hypoglycémique la nuit, augmenter la dose d'insuline du soir de deux unités.
- Si glycémie du matin inférieure à 1,20 g/l, baisser la dose d'insuline du soir le jour même de deux unités.
- Si malaise hypoglycémique la nuit, baisser la dose d'insuline du soir de quatre unités et s'assurer de la prise d'une collation au coucher.
- Si glycémie avant l'injection inférieure à 0,80 g/l, resucrer (jus de fruits) avant de faire l'injection ou faire l'injection après le repas, mais ne pas « sauter » l'injection d'insuline.
- Si glycémie supérieure à 3 g/l, ou fièvre, ou affection intercurrente, rechercher l'acétone dans les urines.
- S'il y a de l'acétone, contacter d'urgence le médecin pour adaptation thérapeutique (nécessité d'une injection supplémentaire d'insuline rapide et d'une surveillance glycémique et urinaire 3 h après pour décision thérapeutique).
- Noter les résultats des contrôles glycémiques et urinaires, ainsi que les doses d'insuline injectées sur le carnet de surveillance. »

- **Enfin, lorsque les doses d'insuline sont importantes**, dépassant 30 unités par jour ou lorsque la carence insulinaire est majeure, il est nécessaire de recourir à deux injections d'insuline par jour de durée intermédiaire type NPH, si besoin associée à une rapide, ou à un mélange d'insuline rapide et d'insuline intermédiaire, ou à un schéma basal-prandial avec injection d'insuline Lantus® le matin et d'un analogue rapide avant ou après chaque repas. En effet, on peut ainsi plus facilement adapter les doses d'insuline nécessaires pour la journée et celles utiles pour la nuit. De façon non exceptionnelle, chez les diabétiques âgés insulino-dépendants, les besoins en insuline rapide sont importants le matin avant le petit-déjeuner (de 5 à 15 unités), contrastant avec des besoins faibles ou nuls avant le déjeuner ou le dîner (2 à 3 unités).

L'insulinothérapie est exceptionnellement une cause d'institutionnalisation des personnes âgées. L'injection d'insuline peut en effet être faite, selon les cas, par le malade ou par son entourage, ou par une infirmière venant à son domicile.

Les stylos à insuline facilitent encore la technique d'injection et limitent les erreurs de dosage. **Une ou deux injections d'insuline par jour réalisées au domicile par une infirmière, après contrôle de la glycémie au doigt, sont moins dangereuses que la consommation quotidienne sans surveillance d'hypoglycémifiants oraux, souvent associés à de nombreux autres médicaments...**

De plus, l'insulinothérapie entraîne souvent une **amélioration de l'état général**, en particulier une diminution de l'asthénie, si bien que le message essentiel à retenir est que l'insulinothérapie est insuffisamment utilisée en France dans le traitement du diabète du sujet âgé.

Quelle autosurveillance glycémique proposer à un patient diabétique âgé ?

Tout dépend du risque hypoglycémique, du traitement prescrit et des possibilités du malade.

Avec une insulinothérapie

Deux mesures de la glycémie au doigt chaque jour seraient très souhaitables : le matin pour vérifier que l'objectif d'équilibre glycémique est atteint et le soir au coucher pour s'assurer de l'absence de risque d'hypoglycémie nocturne en adaptant éventuellement la collation en fonction du résultat.

En l'absence d'autocontrôle au coucher, la collation devra être systématique, par exemple : deux à trois carrés de chocolat (le chocolat, malgré l'opinion répandue, est un sucre plutôt « lent »). De plus, une glycémie au doigt devrait être faite immédiatement en cas de malaise, apparemment non hypoglycémique. Il importe donc d'enseigner la technique d'autocontrôle glycémique au malade lui-même et/ou à son entourage afin de choisir le lecteur glycémique le plus adapté associant simplicité et fiabilité. Quand l'autocontrôle glycémique n'est pas possible, il est souhaitable de faire doser tous les deux ou trois mois, au besoin par un prélèvement fait au domicile, la glycémie plasmatique à jeun et éventuellement avant le déjeuner ou surtout en fin d'après midi pour vérifier l'absence d'hypoglycémie.

Lorsque le patient diabétique est traité par sulfamides hypoglycémifiants

Le diabète est souvent beaucoup plus stable et un contrôle de la glycémie capillaire un jour par semaine paraît suffisant. L'idéal serait alors de faire deux à trois déterminations dans la journée avant les repas et au coucher, les mesures des glycémies postprandiales ayant peu d'intérêt. Une mesure de la glycémie au doigt immédiate lors de la survenue d'un malaise quelconque serait très utile pour vérifier l'absence d'hypoglycémie.

D'une manière générale, plus le patient avance en âge, plus la seule glycémie qui compte pour juger de l'équilibre glycémique et décider d'une éventuelle augmentation des thérapeutiques hypoglycémifiantes est la glycémie à jeun. La mesure de la glycémie aux autres moments de la journée a surtout pour fonction de vérifier l'absence d'hypoglycémie.

Comment prévenir le coma hyperosmolaire ?

Voir aussi chapitre 17.

Le coma hyperosmolaire complique le plus souvent un diabète non insulino-dépendant, volontiers un « petit diabète », parfois même un diabète méconnu. Il entraîne la mort du patient dans 20 à 30 % des cas.

Pourtant, **le coma hyperosmolaire pourrait pratiquement toujours être prévenu**. Il est en effet précédé par une phase de « précoma ». L'hyperglycémie s'accompagne alors d'une **hyponatrémie**. Ce n'est que lorsque l'hypovolémie efficace est responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle que la natrémie s'élève, aboutissant au coma hyperosmolaire. Il a donc fallu en général plusieurs jours de méconnaissance de la polyurie osmotique, du bilan d'eau négatif, de l'hyperglycémie ! Une simple surveillance de la diurèse, une simple bandelette trempée dans les urines ou une simple mesure de la glycémie au bout du doigt auraient suffi !... Mais le malade âgé ne se plaignait pas d'une soif excessive et le médecin était trop exclusivement préoccupé par la « gastro-entérite », ou la « pneumopathie », ou « l'accident vasculaire cérébral ». **Diurétiques et corticoïdes** ont une part de responsabilité dans les causes déclenchantes habituellement retrouvées. C'est pourquoi la prescription de ces médicaments doit s'accompagner d'une surveillance régulière de la glycémie et du ionogramme sanguin, particulièrement chez les personnes âgées, y compris non diabétiques.

Peut-on prévenir les lésions du pied diabétique ?

Voir aussi chapitre 23.

C'est d'abord repérer les diabétiques à risque : diabétiques dont l'artérite des membres inférieurs empêchera la cicatrisation de la moindre plaie, diabétiques dont la polyneuropathie rend le pied insensible à tout traumatisme. Le risque est aggravé par l'existence de troubles statiques – avant-pied rond, orteils en griffe, hallux valgus... à l'origine d'une hyperkératose blessante (durillons, cors, callosités, fissures talonnières...) – et par le port de chaussures trop serrées (ampoule, œil-de-perdrix...).

Le diabétique âgé ne se plaint pas spontanément. Il faut donc examiner systématiquement les pieds, palper les poulx et apprécier la sensibilité (monofilament, piqure). L'étude de la sensibilité vibratoire au diapason a par contre peu d'intérêt à cet âge.

Puis, il faut faire prendre conscience au malade de l'importance de ses troubles. Il convient ensuite de **vérifier que le malade pourra assurer la protection de ses pieds** : peut-il les voir ? Peut-il les toucher, les laver, les essuyer ? Peut-il couper les ongles ? Sinon, qui assurera ces soins quotidiens ? L'entourage ou un pédicure ? Le médecin traitant prendra personnellement contact avec le tiers concerné.

Le malade et son entourage devront encore apprendre à **reconnaître les ennemis du pied diabétique** et à s'en protéger. Le médecin vérifiera les moyens utilisés pour les soins des pieds à domicile...

Comment reconnaître l'otite maligne externe ?

C'est une affection rare mais très grave, survenant pratiquement exclusivement chez les diabétiques âgés, bien qu'il n'y ait pas de rapport avec la gravité du diabète et l'existence ou non de complication. Il s'agit d'une otite externe à pyocyanique souvent secondaire à des manipulations locales (irrigations). Elle se complique d'une ostéite avec ostéolyse pseudo-tumorale s'étendant à la mastoïde puis à la base du crâne. La symptomatologie associe otalgie à recrudescence nocturne, céphalées, inflammation périauriculaire, otorrhée purulente. La fièvre manque souvent, mais la VS est fréquemment supérieure à 100 à la première heure. L'évolution se fait vers l'atteinte des nerfs crâniens et le risque de thrombophlébite cérébrale.

Le pronostic redoutable s'est amélioré grâce à l'aide au diagnostic apportée par la tomodensitométrie et grâce au traitement par les nouvelles pénicillines efficaces sur *Pseudomonas*. Néanmoins, la mortalité avoisine 20 %.

Le diabète favorise-t-il les « rhumatismes » para-articulaires ?

Moins grave, mais également caractéristique du diabète du sujet âgé, est la **pathologie dégénérative tendino-aponévrotique**. En effet, le collagène du diabétique, en raison de sa glyco-oxydation accrue, subit une sorte de vieillissement précoce, si bien que les « tendons et les aponévroses du diabétique ont l'âge du diabétique augmenté de l'âge du diabète » : épicondylite, tendinite, rupture de la coiffe des rotateurs, capsulite rétractile des épaules, doigt à ressort ou à ressort, aspect pseudo-sclérodermique des mains, aponévrosite plantaire, maladies de Dupuytren, de Ledderhose et de Lapeyronie semblent être plus fréquents chez les diabétiques de plus de 50 ans...

Les infiltrations de corticoïdes ne sont pas contre-indiquées par le diabète mais elles peuvent être responsables d'un **déséquilibre glycémique aigu**. Elles nécessitent donc une surveillance biologique, le respect d'un délai de plusieurs semaines entre deux infiltrations et une limitation de leur nombre.

Le doigt à ressort ou à ressort peut être traité par infiltrations ou, si nécessaire, chirurgicalement. Par contre, la chirurgie de la maladie de Dupuytren est avantageusement remplacée par la dissection transcutanée à l'aiguille des brides fibreuses avec étirement secondaire des doigts (réalisée par un rhumatologue averti), sans apparemment de majoration du risque infectieux par le diabète, traitement d'autant plus efficace qu'il n'est pas trop tardif.

En conclusion, le sujet âgé diabétique est trop souvent la victime :

- **d'un laxisme diagnostique** : le diabète « porte le chapeau » pour d'autres pathologies non recherchées et donc non traitées (hyperthyroïdie, maladie de Horton, cancer du pancréas, myélome...) ;
- **d'un abus de prescriptions médicamenteuses** où les sulfamides hypoglycémisants sont noyés au milieu d'une dizaine d'autres médicaments à visée symptomatique, masquant une carence réelle de prise en charge :
 - manque d'information sur le traitement (modalité de prises des comprimés),
 - absence d'information diététique minimale,

- oubli de surveillance annuelle du fond d'œil,
- absence d'examen podologique et d'éducation sur les soins des pieds,
- défaut de surveillance de la glycémie et de la glycosurie lors d'une infection ou d'un épisode aigu intercurrent pouvant déclencher un coma hyperosmolaire.

Avant de prendre une décision thérapeutique hypoglycémiante chez un sujet âgé, c'est-à-dire avant de prendre le risque d'une hypoglycémie, il importe de toujours se rappeler :

- que la microangiopathie n'apparaît qu'après environ 10 ans de diabète et que seule la microangiopathie est étroitement corrélée à l'équilibre glycémique ;
- que l'existence d'une microangiopathie rétinienne, en revanche, nécessite un bon équilibre glycémique sous surveillance ophtalmologique rapprochée pour éviter son aggravation ;
- qu'il est essentiel d'y associer un traitement antihypertenseur ;
- qu'il est essentiel de distinguer les personnes âgées encore jeunes, pour lesquelles le traitement ne diffère pas fondamentalement de celui de l'adulte, et les personnes âgées ou vraiment âgées, pour lesquelles le traitement a pour but d'assurer le confort de vie avec le minimum de contraintes et de risques iatrogènes ;
- que bien souvent, une insulinothérapie réalisée à domicile par une infirmière après contrôle de la glycémie au bout du doigt est moins dangereuse qu'une prise non contrôlée de trois ou quatre comprimés d'hypoglycémiants oraux...

Pour en savoir plus

ALFEDIAM. Le diabète du sujet âgé. Rapport. Diabetes Metab 1999;25(1):84-93.

Le diabétique âgé : une prise en charge différente. V^e congrès international francophone de gériatrie, Strasbourg. Revue Geriatr 1995;4-21.

Verny C. Le diabète du sujet âgé. Diabetes Metab 1999;25(1):84-93.

Guide pratique pour la prise en charge du diabétique âgé. Médecine des maladies métaboliques 2008; 2 (hors-série 1).

Verny C, Neiss M, Rabier P, Lepeu-Moinon I. Diabète du sujet âgé. In: Grimaldi A, et al, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.

Haute Autorité de santé. Traitement du diabète de type 2; 2013.

- › La règle d'or : un parfait équilibre glycémique avant la conception, pendant la grossesse et pendant l'accouchement !
- › Le dépistage du diabète gestationnel est réalisé par une hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g de glucides) entre 24 et 26 semaines de grossesse.

Les progrès considérables réalisés pour les grossesses des femmes diabétiques insulinodépendantes régulièrement suivies se traduisent par une **réduction des taux de mortalité néonatale** (qui se rapprochent de ceux de la population non diabétique) et de **malformations** (qui restent néanmoins supérieurs à celui de la population non diabétique).

Ce succès est en fait la conséquence de deux progrès

Un progrès technologique obstétrical

- échographie précoce vers 11–12 semaines, permettant de vérifier le terme ;
- deuxième échographie à 20–22 semaines, pour bilan morphologique (une échographie morphologique à 18 semaines peut être ajoutée) ;
- échographie cardiaque fœtale à 24 semaines, surtout en cas de mauvais équilibre du diabète en début de grossesse ;
- surveillance de la croissance fœtale (macrosomie, hypotrophie) et de la quantité de liquide amniotique ;
- étude des flux fœto-placentaires et utérins par vélocimétrie doppler ;
- détection d'une menace d'accouchement prématuré ;
- dépistage d'une éventuelle souffrance fœtale sur la diminution des mouvements actifs du fœtus ;
- enregistrement du rythme cardiaque fœtal, dont la fréquence augmentera à l'approche du terme pour devenir quotidien, puis biquotidien lorsque la patiente sera hospitalisée.

Un progrès conceptuel diabétologique

En effet, on a mieux compris depuis ces dernières décennies le rôle délétère pour le fœtus de l'**hyperglycémie maternelle**, et ce tout au long de la grossesse :

- **dès la conception** et lors de l'organogenèse, où l'hyperglycémie peut être responsable d'avortement ou de malformations ;
- **lors du développement fœtal** où l'hyperglycémie maternelle est responsable d'un hyperinsulinisme fœtal provoquant **macrosomie, hypoxie tissulaire, retard de maturation pulmonaire, hypertrophie cardiaque** ;
- **lors de l'accouchement** où l'hyperglycémie maternelle majore le **risque d'hyperglycémie insulínique sévère du nouveau-né**.

Risques encourus par l'enfant de mère diabétique

- Macrosomie
- Malformations congénitales
- Hypoglycémie
- Hypocalcémie
- Hyperbilirubinémie
- Polyglobulie
- Détresse respiratoire transitoire par retard de résorption du liquide amniotique (fréquente)
- Maladie des membranes hyalines (devenue exceptionnelle)
- Cardiomyopathie avec hypertrophie septale

La prise en charge diabétologique

Cette meilleure compréhension du rôle néfaste de l'hyperglycémie maternelle a permis de redéfinir la prise en charge diabétologique :

- **Les grossesses doivent être programmées**, d'où la nécessité d'une information des jeunes femmes et l'importance d'une contraception fiable.
- **L'équilibre du diabète doit être parfait avant l'arrêt de la contraception.** Les hypoglycémiantes oraux seront arrêtés et une insulinothérapie sera instituée. Toutefois, le développement de nombreuses grossesses chez les femmes traitées par metformine pour syndrome des ovaires polykystiques amène actuellement à réviser cette contre-indication, en sachant que la metformine passe la barrière placentaire. Des études sont donc en cours pour s'assurer de l'absence de conséquences néfastes chez les enfants.
- L'objectif pendant la grossesse est une glycémie moyenne autour de 0,80 g/l avec une HbA1c normale, ce qui signifie pour un diabète insulindépendant des fluctuations glycémiques comprises entre 0,60 et 1,50 g/l. Cet objectif nécessite le recours à des **schémas d'insulinothérapie optimisés**, soit par pompe portable, soit par insulinothérapie sous-cutanée conventionnelle de type « basal-prandial » (basal : insulinothérapie de base réalisée par l'injection d'une ou deux insulines lentes ; prandial : injection d'insuline rapide avant chaque repas). Contrairement à une opinion répandue, il n'y a pas de supériorité prouvée du traitement par pompe au traitement par multiples injections au cours de la grossesse. Une étude américaine montre même que le risque d'acidocétose est accru sous pompe, nécessitant une formation particulière des patientes. Néanmoins, la pompe à insuline permet dans certains cas une meilleure adaptation des doses d'insuline au cours du nyctémère. Les analogues de l'insuline peuvent actuellement être prescrits au cours de la grossesse. Plusieurs études ont été publiées, montrant l'absence d'effets secondaires particuliers lors de leur usage au cours de la grossesse. Si bien que si une femme diabétique insulindépendante est bien équilibrée avant sa grossesse grâce aux injections d'analogues d'insuline, il est nécessaire de poursuivre cette modalité d'insulinothérapie. Actuellement, les analogues rapides Lispro® et Aspart® et les analogues lents Glargine®, Detemir® sont autorisés.

- **Autocontrôles glycémiques six à huit fois par jour** avec adaptation thérapeutique immédiate (prise d'une collation ou injection d'une dose supplémentaire d'insuline rapide) en fonction des résultats.
- **Consultation diabétologique tous les 15 j** et, si nécessaire, arrêt de travail prolongé. Par contre, une hospitalisation en service de diabétologie est le plus souvent inutile, sauf en cas de formation diabétologique insuffisante de la patiente.
- **Accouchement programmé** avec mise en place d'une insulinothérapie IV, au mieux par seringue électrique avec contrôles de la glycémie au bout du doigt toutes les demi-heures. Actuellement, à la triple condition de l'absence de problèmes obstétricaux, d'un parfait équilibre du diabète et d'un domicile pas trop éloigné de la maternité permettant une surveillance ambulatoire, l'hospitalisation en maternité est différée à 38–39 semaines d'aménorrhée, selon les protocoles des maternités. L'accouchement est en général déclenché vers la 38^e–39^e semaine, l'indication de la césarienne, en dehors d'un dépistage de macrosomie ou d'une souffrance fœtale, étant la même que chez la femme non diabétique.
- **Prévention systématique de l'hypoglycémie et de l'hypocalcémie néonatales.**

Surveillance de la femme diabétique lors d'une grossesse

- **Avant la grossesse** : sérodiagnostic de toxoplasmose, rubéole, si nécessaire des maladies sexuellement transmissibles avec accord de la femme (syphilis, VIH), recherche de foyers infectieux, en particulier examen stomatologique. Bilan complet du diabète (en particulier fond d'œil, bilan rénal avec microalbuminurie).
- Prescription d'acide folique (5 mg/jour) en préconceptionnel et jusqu'à 3 mois de grossesse.
- **Pendant la grossesse, tous les 15 j** : mesure du poids, de la pression artérielle en position semi-assise, examen des urines par bandelettes, à la recherche d'une infection urinaire ou d'une albuminurie ; en cas de positivité, dosage de l'albuminurie et examen cytot bactériologique urinaire.
- **Tous les mois**, dosage de l'HbA1c (devrait être à moins de 6 %) et, si nécessaire, de l'uricémie et de la microalbuminurie.
- Examen systématique du fond d'œil en **début de grossesse, puis tous les 3 mois** ; examens plus rapprochés en cas de rétinopathie.
- Supplémentation systématique en fer à **partir du 2^e trimestre**.
- Prescription d'Aspégic® 100 mg en cas de rétinopathie diabétique ou d'hypertension artérielle de la 11^e à la 34^e semaine d'aménorrhée.

Ces progrès spectaculaires ne doivent pas cacher les éléments de mauvais pronostic persistant que sont :

- **une insuffisance rénale** avec une chance de mettre au monde un enfant vivant d'environ 30 % et un risque majeur d'aggravation de l'hypertension

artérielle, de la protéinurie et de l'insuffisance rénale au cours de la grossesse, aggravation en général réversible après l'accouchement ;

- **une insuffisance coronaire**, avec un risque de mortalité maternelle élevé d'environ 50 %, conduisant à déconseiller formellement une telle grossesse et si nécessaire à proposer une interruption thérapeutique ;
- **une pyélonéphrite aiguë**, avec infection urinaire et fièvre ;
- **une acidocétose diabétique** ;
- **une pré-éclampsie**, avec HTA et protéinurie, plus fréquente chez les diabétiques non insulino dépendantes obèses et chez les femmes diabétiques insulino dépendantes ayant une microangiopathie ;
- et surtout, **le défaut de surveillance diabétologique et la négligence des patientes**, que cette négligence soit d'origine sociale ou psychologique. Ces problèmes se rencontrent particulièrement d'une part chez les femmes diabétiques non insulino dépendantes socialement défavorisées, souvent immigrées, non régulièrement suivies pour leur diabète, multipares et ayant déjà eu un diabète gestationnel et des enfants macrosomes, débutant une grossesse sans préparation diabétologique et consultant tardivement, et, d'autre part, chez des jeunes diabétiques insulino dépendantes socialement marginales et psychologiquement fragiles.

Hypertension artérielle et grossesse

L'hypertension artérielle est deux fois plus fréquente chez la femme diabétique, en particulier lorsqu'il existe une microangiopathie et/ou une surcharge pondérale. L'hypertension est définie par une **pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg** à deux reprises. La pression artérielle doit être prise au repos dans une ambiance calme, en décubitus latéral gauche ou mieux en position assise.

L'hypertension n'est pas la cause de l'insuffisance placentaire, mais le plus souvent elle est secondaire ou associée à cette insuffisance. Il est donc essentiel d'**améliorer le débit sanguin placentaire**. En tout cas, il est indispensable que le traitement de l'hyperpression artérielle ne le réduise pas.

Le traitement fait appel aux antihypertenseurs, avec pour objectif une diminution progressive de la pression artérielle en évitant de descendre au-dessous de 130/80 mmHg.

Régimes désodés et diurétiques sont contre-indiqués. On utilise les inhibiteurs calciques (nicardipine : Loxen®), les antihypertenseurs centraux (méthyl-dopa : Aldomet®). Éviter les bêta-bloquants sélectifs en monothérapie. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont contre-indiqués.

En cas de microangiopathie diabétique et/ou en cas de modification du signal de doppler utérin lors de la deuxième échographie, un traitement antiplaquettaire préventif (aspirine, 100 mg/jour) semble justifié. Le traitement préventif par l'aspirine devra être interrompu à 34 semaines d'aménorrhée pour ne pas inhiber la fermeture du canal artériel et respecter la coagulation lors de l'accouchement.

Reste le problème du diabète gestationnel dont le dépistage revient essentiellement au généraliste et à l'obstétricien

On appelle ainsi tout diabète découvert au cours d'une grossesse, qu'il s'agisse d'une intolérance aux hydrates de carbone apparaissant à partir de la 26^e semaine de grossesse ou d'un diabète ou d'une intolérance aux hydrates de carbone antérieurs à la grossesse, mais méconnus. Dans ce cas, l'hyperglycémie au cours de la conception et de l'organogenèse implique un **risque de malformations**. Il peut s'agir également de la révélation par la grossesse d'un diabète de type 1 d'évolution lente dont témoigne la présence d'anticorps anti-GAD. La grossesse peut même être l'occasion d'une décompensation aiguë du diabète devenant insulinodépendant.

Mais, le plus souvent, il s'agit d'une simple dégradation de la tolérance glucidique apparaissant à partir de la 26^e semaine de grossesse, au moment où la sécrétion de l'hormone lactogène et de l'hormone de croissance placentaires provoque une insulino-résistance.

Le risque principal de ce diabète gestationnel est la **macrosomie fœtale**, définie par un poids de naissance, soit supérieur au 90^e percentile pour le terme, soit de plus de 4 kg pour un terme de 40 semaines, avec un risque de traumatisme obstétrical (**dystocie des épaules, fracture de la clavicule, paralysie du plexus brachial** pas toujours réversible). C'est pour éviter ces traumatismes obstétricaux que l'indication d'une césarienne est encore souvent posée en cas de suspicion de macrosomie.

Le poids de naissance de l'enfant dépend :

- de l'âge gestationnel ;
- de l'équilibre glycémique maternel ;
- des autres substrats métaboliques (acides gras libres, acides aminés) ;
- du sexe et de la taille de l'enfant ;
- du poids de la mère avant la grossesse [index de masse corporelle : poids (kg)/taille² (m)] ;
- du poids de naissance de la mère ;
- de la prise de poids pendant la grossesse ;
- de la parité ;
- du tabagisme ;
- d'une HTA maternelle éventuelle ou d'anomalies des artères utérines et/ou ombilicales ;
- de la taille du père.

La morbidité néonatale comporte les autres conséquences de l'hyperglycémie-hyperinsulinisme fœtal : hypoglycémie en particulier. La cardiomyopathie hypertrophique est exceptionnelle dans le diabète gestationnel. Dans ce type de diabète, l'hyperbilirubinémie, l'hypocalcémie ne sont pas plus fréquentes.

Le diagnostic de diabète gestationnel identifie des femmes à risque de d'HTA gravidique et de pré-éclampsie. Sa prise en charge diminue ce risque. Ces patientes sont souvent en surpoids, voire obèse, ce qui est également un facteur de risque.

Alors qu'elle a pu se mettre d'accord pour définir le diabète, la communauté diabétologique internationale a été très longue à définir de manière simple les moyens du dépistage du diabète gestationnel.

Cette difficulté a plusieurs causes :

- **Il ne s'agit pas de diabète patent** mais d'une simple dégradation de la tolérance glucidique avec un continuum entre le normal et le pathologique, si bien que toute frontière est ici en partie arbitraire, ne pouvant être que le résultat d'un compromis entre sensibilité et spécificité vis-à-vis du risque évalué (macrosomie ou morbidité néonatale ?). D'où la nécessité de définir deux bornes : une borne basse de bonne sensibilité mais avec une spécificité médiocre (elle correspond à 4 à 6 % de l'ensemble des grossesses) et une borne haute de sensibilité insuffisante mais de bonne spécificité (environ 2 à 3 % des grossesses), c'est-à-dire impliquant un risque fœtal élevé et justifiant donc une intervention thérapeutique plus agressive.
- **L'hyperglycémie maternelle n'est qu'un marqueur indirect du facteur de risque** lui-même qui semble bien être l'hyperinsulinisme fœtal. Or, l'augmentation des acides gras et des acides aminés est capable de stimuler l'insulino-sécrétion fœtale. D'ailleurs, la macrosomie fœtale est aussi fréquente chez les mères obèses non diabétiques que chez les femmes obèses ayant un diabète gestationnel.
- **L'hyperglycémie provoquée orale reste considérée comme « l'étalon or »**, car elle a pour elle le bénéfice historique de plusieurs études prospectives. C'est pourquoi beaucoup avaient conservé les valeurs définies à partir des travaux de O'Sullivan, datant de 1964 et définissant le diabète gestationnel par deux valeurs glycémiques au-dessus de la normale lors d'une hyperglycémie provoquée orale réalisée sur 3 h après absorption de 100 g de glucose : 1,05 g/l à jeun ; 1,90 g/l à la première heure ; 1,65 g/l à la deuxième heure ; 1,45 g/l à la troisième heure. Mais :
 - Ces valeurs ont été initialement définies par le risque maternel de diabète dans les 10 années suivantes (25 % des femmes présentant un diabète gestationnel deviennent diabétiques et 25 % ont une intolérance aux hydrates de carbone). Ce n'est que secondairement que ces valeurs ont été validées pour le risque fœtal.
 - Les chiffres glycémiques apparemment précis au centième près ne sont en fait que le résultat d'un calcul mathématique correctif à partir des glycémies mesurées en 1964 par la technique non spécifique de Somogyi-Nelson sur sang veineux total. (Au passage, notons qu'il semble que l'on ait oublié l'abaissement physiologique de l'hématocrite au cours de la grossesse lorsque l'on a converti les résultats du sang veineux total en sang veineux plasmatique !)
 - Chaque auteur a adapté à sa façon les résultats de O'Sullivan, si bien qu'il existe plusieurs versions de O'Sullivan corrigées, éventuellement variables selon le terme de la grossesse, ce qui ne fait que rajouter à la confusion.

Les critères proposés par Carpenter et Coustan sont les suivants : 0,95 g/l à jeun, 1,80 à la première heure, 1,55 à la deuxième heure, 1,40 à la troisième heure.

- Surtout, l'hyperglycémie provoquée orale est irréalisable en pratique de masse, si bien qu'il a été proposé un test au glucose dit « test O'Sullivan » (qui a l'inconvénient de ne jamais être utilisé dans l'exploration du métabolisme glucidique en dehors de la grossesse). Il consiste en la mesure de la glycémie 1 h après l'absorption de 50 g de glucose (alors qu'en ce qui concerne le diabète, le temps essentiel, voire exclusif pour l'OMS, est la deuxième heure !). L'interprétation de ce test O'Sullivan est elle-même extrêmement variable, la barre justifiant le recours à une hyperglycémie provoquée orale complète sur 3 h, variant selon les auteurs de 1,30 à 1,50 g/l !
- **Hélas, ni le dosage de l'HbA1c ni celui de la fructosamine** ne sont assez sensibles pour permettre un diagnostic de diabète gestationnel, d'autant que les taux s'abaissent physiologiquement au cours de la grossesse.

C'est pourquoi nous avons proposé de définir le diabète gestationnel – qu'il vaudrait mieux appeler **l'hyperglycémie gestationnelle** – par le **niveau glycémique justifiant une intervention thérapeutique**.

Ainsi, une glycémie préprandiale supérieure ou égale à 0,90 g/l ou une glycémie 120 min après le début des repas supérieure ou égale à 1,20 g/l (au besoin répétée à plusieurs dosages) permet le diagnostic d'hyperglycémie gestationnelle.

En 2010, un consensus international (IADGSP) a pu être réalisé suite aux résultats de l'étude HAPO visant à déterminer le seuil glycémique associé aux complications du diabète gestationnel. Cette étude internationale multicentrique prospective a mis en évidence chez 23 000 femmes une relation linéaire et sans seuil entre la glycémie à jeun, à 1 h et 2 h d'une HGPO 75 g réalisée vers 28 SA, et la macrosomie, le taux de césarienne, l'hyperinsulinisme fœtal, les hypoglycémies néonatales, la dystocie des épaules, la pré-éclampsie. L'IADGSP a ainsi déterminé des seuils glycémiques à partir d'un risque relatif de 1,75 par rapport à la valeur de référence pour un poids de naissance > 90^e percentile, un taux de C peptide au cordon à la naissance > 90^e percentile et un pourcentage de masse grasse du nouveau-né > 90^e percentile.

Les critères diagnostics du diabète gestationnel depuis 2010 sont :

- HGPO 75 g de glucose entre 24 et 28 semaines d'aménorrhées ;
- glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l (5,1 mmol) ;
- glycémie à 1 h $\geq 1,80$ g/l (10 mmol) ;
- glycémie à 2 h $\geq 1,53$ g/l (8,5 mmol).

Une seule valeur au-dessus du seuil porte le diagnostic de diabète gestationnel.

En France, il est recommandé de faire un dépistage ciblé sur facteurs de risque. Un dépistage universel peut être une meilleure stratégie si le bassin de population a un haut niveau de facteurs de risque.

Si les patientes ne peuvent pas réaliser l'HGPO (vomissement), on proposera une glycémie à jeun et 2 h après le petit-déjeuner.

Deux études randomisées en 2005 (ACHOIS) et 2009 (NCHD) ont montré l'intérêt de la prise en charge du diabète gestationnel (diminution du taux de macrosomie, de l'HTA gravidique et de la pré-éclampsie, limitation de la prise de poids), en particulier chez les femmes ayant des facteurs de risque de diabète gestationnel.

La prise en charge comportera :

- **régime diététique** allant de 2000 à 1600 kcal, avec un apport de 200 g à 160 g de glucides fractionné en trois repas et trois collations, en privilégiant l'apport de glucides de faible index glycémique au détriment des aliments à fort index glycémique tels que le pain ou la semoule ;
- **autosurveillance glycémique** à l'aide d'un lecteur glycémique avant et 120 min après le début de chaque repas (l'objectif glycémique est une glycémie au réveil et en préprandiale inférieure à 0,90 g/l et à 120 min inférieure à 1,20 g/l) ;
- **consultation tous les 15 j** avec contrôle de la glycémie au laboratoire ;
- **en cas d'obésité très importante** (index de masse corporelle [poids (kg)/taille² (m)] ≥ 30 avant la grossesse) avec macrosomie fœtale, la réduction calorique peut, après avis spécialisé, être prudemment accentuée, en vérifiant toutefois l'absence de cétose de jeûne avant chaque repas et en assurant un supplément en vitamines et en sels minéraux.

Quand faut-il instituer une insulinothérapie ?

L'insulinothérapie a l'avantage de réduire non seulement la glycémie maternelle, mais aussi l'ensemble des substrats énergétiques (acides gras, acides aminés) fournis par la mère au fœtus.

Il s'agit donc d'une véritable insulinothérapie « de freinage », visant non seulement à corriger l'élévation glycémique à jeun, mais aussi les pics glycémiques postprandiaux.

Après 7 à 10 j, l'insulinothérapie sera introduite si le régime seul ne suffit pas à obtenir des glycémies préprandiales inférieures à 0,90 g/l et des glycémies postprandiales inférieures à 1,20 g/l. Parfois, l'insulinothérapie est décidée d'emblée si le niveau glycémique est élevé (glycémie à jeun supérieure à 1,05 g/l par exemple). Les modalités de l'insulinothérapie sont variables selon le profil glycémique nycthéral : il peut s'agir soit d'une injection d'analogue de l'insuline rapide avant chaque repas, soit de l'injection le soir d'une insuline semi-lente (NPH), ou de l'association de l'insuline rapide avant chaque repas et d'une insuline semi-lente le soir au coucher. Les patientes dont le diabète gestationnel a été découvert précocement ou ayant un surpoids ont plus de risque de nécessiter une insulinothérapie.

Actuellement, plusieurs études aux États-Unis et en Australie visent à évaluer la possibilité de maintenir les hypoglycémiantes oraux, en particulier la

metformine, au cours de la grossesse chez les diabétiques de type 2 et le glibenclamide (Daonil®) qui ne passe pas la barrière placentaire, lors du diabète gestationnel survenant après 26 semaines de grossesse. Une première étude n'a pas montré de différence entre l'utilisation de l'insuline et du glibenclamide en termes de poids de naissance et de morbidité néonatale. Des études avec la metformine ont montré également des résultats intéressants dans la prise en charge du diabète gestationnel permettant de diminuer le recours à l'insuline dans 50 % des cas.

Chez quelles femmes réaliser le dépistage de l'hyperglycémie gestationnelle ?

Les dernières recommandations françaises en 2010 préconisent un dépistage ciblé sur facteur de risque. Néanmoins, une maternité pourra décider un dépistage universel si la proportion de femmes présentant un facteur de risque est élevée. Les études d'intervention ont le plus souvent été réalisées chez les femmes à risque. L'intérêt d'une intervention chez les femmes sans facteur de risque n'est pour l'instant pas totalement démontré.

Chez les femmes présentant un facteur de risque, une glycémie à jeun doit être mesurée dès la première consultation. Si elle est normale, une HGPO sera réalisée entre 24 et à 28 semaines d'aménorrhées. La glycémie du premier trimestre permet de dépister chez des femmes à risque un diabète de type 2 méconnu avant la grossesse.

Chez les femmes ne présentant pas de facteur de risque, l'HGPO est réalisée entre 24 et 28 semaines si le dépistage est universel ou en cas de prise de poids excessive, de suspicion de macrosomie ou de prise de corticoïdes.

Un contrôle du cycle glycémique à 32 SA n'a pas démontré son utilité dans les études. Néanmoins, en cas de suspicion de macrosomie, de prise de poids excessive, une glycémie à jeun ($> 0,90$ g/l) et 2 h après le petit-déjeuner et le déjeuner ($> 1,20$ g/l) pourra être réalisée.

Indication du dépistage du diabète gestationnel

Selon les dernières recommandations, les facteurs de risque conduisant à un dépistage sont :

- âge ≥ 35 ans ;
- IMC ≥ 25 kg/m² ;
- antécédent familial de diabète de type 2 (apparentés du premier degré) ;
- antécédent de diabète gestationnel ;
- antécédent d'enfants macrosomes.

Au premier trimestre, le dépistage consistera en une glycémie à jeun ($\geq 0,92$ g/l). En cas de glycémie normale, l'HGPO sera réalisée entre 24 et 28 SA. D'autres facteurs de risque pourraient amener à réaliser une HGPO :

- hypertension artérielle ;
- pré-éclampsie ;

- problèmes obstétricaux de la grossesse en cours ;
- prise de poids excessive au cours de la grossesse ;
- corticothérapie au long cours.

	Dépistage ciblé	Dépistage universel
Premier trimestre Glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l = prise en charge	Femmes présentant au moins 1 facteur de risque*	
24-28 semaines d'aménorrhée <ul style="list-style-type: none"> • HGPO 75 g • Glycémie à jeun $\geq 0,92$ g/l • Glycémie à 1 h $\geq 1,80$ g/l • Glycémie à 2 h $\geq 1,53$ g/l • 1 valeur anormale : diabète gestationnel = prise en charge 	Femmes présentant au moins 1 facteur de risque*	Toutes les femmes

*Facteur de risque :

- âge ≥ 35 ans ;
- IMC ≥ 25 kg/m² ;
- antécédent familial de diabète de type 2 (apparentés du premier degré) ;
- antécédent de diabète gestationnel ;
- antécédent d'enfants macrosomes.

Pour en savoir plus

- Lepercq J, Timsit J. Diabète prégestationnel et grossesse. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.
- Bismuth E, Bouche C, Caliman C, Lepercq J, Lubin V, Rouge D, et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). Diabetes Metab 2012;38(3):205-16.
- Fontaine P, Vambergue A. Diabète gestationnel. In: Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion; 2009.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358(19):1991-2002.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33(3):676-82.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361(14):1339-48.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352(24):2477-86.
- CNOGF/SFD 2010. Recommandations pour la pratique: le diabète gestationnel. Journal de gynécologie obstétrique 2010;39(8 Suppl 2):S139-342.

- La nécessaire programmation des grossesses des jeunes femmes diabétiques justifie la prescription d'une contraception.
- Il importe donc d'informer systématiquement les patientes en âge de procréer et de trouver avec elles et leur gynécologue une contraception adaptée en sachant que l'éthinylœstradiol, même à faibles doses, augmente la synthèse hépatique des VLDL, du fibrinogène, de l'angiotensinogène et des protéines de la coagulation et favorise donc les thromboses vasculaires.

Les progestatifs dérivés des norstéroïdes, à forte activité antigonadotrope androgénique, dégradent la tolérance glucidique, abaissent le HDL-cholestérol et sont donc contre-indiqués chez les diabétiques.

On préférera les progestatifs non androgéniques, en particulier la progestérone orale (Utrogestan®), la chlormadinone (Lutéran®), la dydrogestérone (Duphaston®), la médrogestone (Colprone®), la promégestone (Surgestone®), le nomégestrol (Lutényl®).

La pilule œstroprogestative reste contre-indiquée en raison de ses risques vasculaires thrombotiques chez les femmes diabétiques insulino dépendantes fumeuses, hypertendues, ayant des complications vasculaires dégénératives mal contrôlées ou un diabète évoluant depuis plus de 20 ans, ou âgées de plus de 35 ans.

Elle est possible chez la femme diabétique insulino dépendante jeune, ayant un diabète bien équilibré, sans complication dégénérative, sans autre facteur de risque thrombotique. On n'observe pas de modification significative des besoins en insuline et de l'équilibre glycémique. Un contrôle lipidique, en particulier des triglycérides, et de la tension artérielle est préférable deux mois après l'institution de la pilule, puis une à deux fois par an.

Il n'en va pas de même des patientes ayant une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète non insulino dépendant où la pilule œstroprogestative ajoute à son risque vasculaire des effets métaboliques délétères et est de ce fait contre-indiquée.

Lorsque la pilule œstroprogestative est contre-indiquée, on a donc le choix entre :

Les pilules progestatives microdosées

Elles sont prescrites en l'absence de contre-indication gynécologique (mastopathies bénignes, dysovulation). Elles nécessitent une prise quotidienne à heures fixes, sans oubli. Elles sont un peu moins efficaces que les pilules œstroprogestatives et surtout parfois mal tolérées (*spotting*, voire aménorrhée, mastodynies).

Les progestatifs « normodosés »

Les dérivés de la 19-nortestostérone sont contre-indiqués en raison de leurs effets métaboliques délétères : dégradation de la tolérance glucidique, abaissement du HDL-cholestérol. En revanche, les progestatifs non androgéniques sont bien tolérés sur le plan métabolique et souvent mieux que les microprogestatifs sur le plan gynécologique. On peut avoir recours aux dérivés prégnanes (acétate de chlormadinone [Lutéran®], acétate de cyprotérone [Androcur®] en cas d'hyperandrogénie associée) ou aux dérivés 19-norprégnanes (promégestone [Surgestone®], acétate de nomégestrol [Lutényl®]). Bien que fortement antigonadotropes, prescrits du 5^e au 25^e jour du cycle, ils n'ont pas reçu l'AMM pour une indication contraceptive.

Le stérilet

Il est utilisé chez la multipare, en l'absence d'antécédent infectieux annexiel utérin. Il est aussi efficace et bien toléré chez la diabétique que chez la non-diabétique.

Les moyens locaux

L'efficacité des diaphragmes et des spermicides dépend de la discipline d'utilisation, les préservatifs sont éventuellement associés aux spermicides qui ont l'avantage d'être le seul traitement préventif efficace des maladies sexuellement transmissibles, en particulier du sida. L'utilisation des contraceptifs locaux nécessite donc une information particulière, le choix de la contraception dépend non seulement des contre-indications métaboliques endocriniennes gynécologiques et éventuellement générales, mais aussi du contexte psychologique et social et du souhait de la patiente.

Hormonothérapie de la ménopause

- › Le diabète n'est pas en soi une contre-indication à une hormonothérapie substitutive de la ménopause. Actuellement, il n'a pas été démontré de bénéfice cardiovasculaire mais, au contraire, une légère augmentation. Le traitement hormonal substitutif est donc contre-indiqué chez les femmes à haut risque cardiovasculaire (diabétique avec syndrome métabolique). Pour les autres femmes, la prescription relève d'un choix personnel après information du médecin. Si un traitement hormonal substitutif est prescrit, il doit l'être à faibles doses, en utilisant des œstrogènes par voie percutanée et des dérivés de la progestérone, à l'exclusion des progestatifs norstéroïdes.
- › En revanche, la protection osseuse induite par le traitement hormonal substitutif est particulièrement intéressante chez la patiente diabétique, davantage exposée à la survenue d'une déminéralisation osseuse.

Il importe toutefois d'**utiliser les œstrogènes par voie percutanée ou transdermique**. En effet, ils ont fait la preuve de leur innocuité sur les paramètres lipidiques, la glycémie, la pression artérielle, la coagulation. Ils permettent de plus une surveillance du taux d'œstradiol circulant : un taux moyen de 50 pg/ml paraît suffisant pour prévenir la perte osseuse et réduire les principaux symptômes. Le progestatif associé sera choisi parmi les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone (dydrogestérone [Duphaston®], chlormadinone acétate [Lutéran®], médrogestone [Colprone®]), les dérivés 19-norprégnanes (nomégestrol acétate [Lutényl®], promégestone [Surgestone®]) ou la progestérone micronisée (Utrogestan®), à l'exclusion des progestatifs norstéroïdes dérivés de la testostérone.

Les **schémas thérapeutiques** sont nombreux, par exemple : traitement œstrogénique 21 j par mois + 12 à 15 j de progestatifs, associé à l'œstrogène à partir du 10^e jour, ou traitement continu pour éviter les règles en utilisant des demi-doses par rapport au traitement séquentiel.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause suppose bien sûr un **suivi gynécologique** et le respect des contre-indications habituelles, en particulier un antécédent de cancer du sein ou un antécédent thromboembolique. La place des dérivés des œstrogènes (SERM) et leurs conséquences métaboliques dans la population diabétique sont en cours d'évaluation.

Pour en savoir plus

- Basdevant A. Hormones sexuelles et glycorégulation (contraception, ménopause). In: Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P, editors. *Traité de diabétologie*. Paris: Éditions Pradel; 1990, p. 803-7.
- Bringer J. La ménopause. In: *Endocrinologie, diabète, reproduction*. Montpellier: Sauramps Médical; 1992, p. 177-97.
- Herrington D, et al. Effects of oestrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(8):522-9.

Quand le médecin généraliste doit-il adresser un diabétique non insulinodépendant...

... À un ophtalmologiste ?

Tous les ans systématiquement. Plus souvent si l'ophtalmologiste le souhaite.

... À un diabétologue ?

- Lorsque les objectifs métaboliques de prévention des complications ne sont pas atteints, malgré une optimisation du traitement et des consultations rapprochées (par exemple : lorsque chez une personne de moins de 70 ans, les glycémies à jeun sont régulièrement supérieures à 1,60 g/l, les glycémies à 18 h supérieures à 1,40 g/l et l'HbA1c supérieure à 7 % [50 % des diabétiques de type 2 en France], à 8 % [20 à 30 % des diabétiques de type 2] pour une normale de 4 à 6 %, et a fortiori si le diabète est manifestement mal équilibré avec des glycémies supérieures à 2 g/l et une HbA1c supérieure à 9 %). En particulier, lors de l'indication d'une insulinothérapie.
- À défaut, lorsqu'apparaissent les premières manifestations des complications, justifiant une optimisation thérapeutique dans l'espoir d'en freiner ou, mieux, d'en stopper l'évolution.
- Ou lorsque se conjuguent au moins trois facteurs de risque vasculaire mal contrôlés par le traitement (glycémie supérieure à 1,40 g/l et triglycérides supérieurs à 1,50 g/l ou HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l chez l'homme, à 0,50 g/l chez la femme et hypertension artérielle et/ou tabagisme). On sait alors que l'incidence du risque d'ischémie coronarienne silencieuse est supérieure à 2 %. Trop souvent, hélas, lorsque des complications graves mais indolores sont là, c'est-à-dire en réalité bien tard !
- En cas de grossesse ou de désir de grossesse, le suivi par une équipe entraînée (diabétologue, obstétricien, néonatalogiste) est indispensable.
- En cas de déséquilibre aigu du diabète justifiant le recours temporaire à l'insulinothérapie.
- S'il existe une plaie du pied ischémique ou un mal perforant plantaire, le malade doit être adressé en urgence dans un centre spécialisé.

... À une diététicienne ?

- Pour établir une enquête alimentaire plus détaillée et préciser les modalités pratiques d'une alimentation équilibrée adaptée aux habitudes du malade et à son mode de vie.

- Mais aussi lorsque le malade ou l'entourage **souhaite** plus d'informations sur les équivalences, les modes de cuisson, les produits allégés, les substituts de repas, les régimes « à la mode », la lecture des étiquettes...

Attention, les troubles du comportement alimentaire ne se traitent pas par un régime hypocalorique ! Il faut avoir des objectifs réalistes ! Le généraliste doit connaître les bases de la diététique conseillée aux diabétiques, c'est-à-dire un régime équilibré normoglycémique (et non hypoglycémique) et surtout limité en graisses.

- Et lors d'un sevrage tabagique ou de l'instauration d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2, pour éviter la prise de poids secondaire.

... À une infirmière compétente en diabétologie ?

- Pour l'apprentissage de l'autosurveillance glycémique, le choix d'un appareil de lecture adapté au patient, la tenue d'un carnet de surveillance.
- Pour l'apprentissage de l'insulinothérapie à la seringue ou au stylo.
- Pour l'éducation sur le risque hypoglycémique ou la prévention des complications podologiques.

Mais le médecin généraliste ayant acquis une formation diabétologique ou le diabétologue réalisent aussi ces tâches.

- Mais aussi pour l'insulinothérapie à domicile de personnes âgées ou pour des soins de plaies des pieds.

... À un médecin podologue ou à un pédicure podologue compétent en diabétologie ?

- Lorsqu'il existe un risque podologique (artérite, neuropathie), a fortiori s'il existe en plus des troubles statiques (hallux valgus, pieds creux, orteils en marteau, avant-pied rond) responsables de cors, durillons et callosités, ou des ongles très épais ou incarnés.

- Si le malade et/ou l'entourage ne peut pas assurer les soins pédicuriques réguliers (taille des ongles, ablation de la kératose, ongles incarnés, bursite...).

Attention : le pédicure-podologue doit être averti de l'existence du diabète. Les soins pédicuriques ne doivent pas faire saigner ! Un contact personnel doit être pris par le médecin traitant. Les soins doivent faire l'objet d'une prescription écrite. La Sécurité sociale assure une prise en charge forfaitaire des soins de pédicurie spécialisés pour les grades 2 (neuropathie + artérite ou trouble statique). Le remboursement est de 4 consultations par an. Pour les grades 3 (patients présentant une neuropathie avec des antécédents de plaie chronique des pieds), le forfait de prise en charge correspond à 6 consultations par an.

... À un cardiologue ?

- Lorsqu'il existe une **symptomatologie cardiaque** (angor, dyspnée, anomalie électrique sur l'EKG annuel systématique...).
- Lorsqu'un diabétique de plus de 50 ans ayant, en plus du diabète, au moins un autre facteur de risque coronarien souhaite **reprendre une activité physique importante** (vélo, jogging, tennis...).

- Lorsque l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée malgré la prise de 3 anti-hypertenseurs, dont un diurétique.
- Bien sûr, lorsque le patient est en prévention secondaire, avec des antécédents d'insuffisance coronarienne.
- En revanche, le dépistage d'une ischémie myocardique silencieuse ainsi que l'écho-doppler des troncs supra-aortiques ne doivent être réalisés que chez les patients à haut risque cardiovasculaire âgés de plus de 60 ans avec 2 facteurs de risque cardiovasculaire en plus du diabète ou d'autres localisations d'athérosclérose.

... En hôpital de jour ou programme d'éducation ambulatoire ?

- Soit pour un **bilan plus spécialisé** et plus complet que le bilan annuel standard, qui peut être fait en ambulatoire (par exemple : angiographie rétinienne et/ou écho-doppler et/ou épreuve cardiaque d'effort...).
- Soit pour **éducation-motivation** (avec consultation d'une diététicienne, d'une infirmière et d'un diabétologue spécialisé dans l'éducation du patient).

... En hôpital de semaine d'éducation diabétologique ou dans un réseau ?

C'est l'outil le plus performant pour obtenir un changement durable du comportement du patient. Y interviennent : une infirmière spécialisée, une aide-soignante formée, une diététicienne, un kinésithérapeute, un psychologue ou un psychiatre, une assistante sociale, un diabétologue spécialisé dans l'éducation du patient. Un des apports essentiels de cette hospitalisation de semaine d'éducation est l'interactivité entre les malades, induisant une dynamique de groupe.

L'intérêt d'un réseau « diabète » est de rassembler tous ces acteurs, libéraux comme hospitaliers, habitués à travailler ensemble sur des objectifs définis en commun, permettant au généraliste de rester le coordonnateur et de conserver naturellement le suivi du patient diabétique. Le réseau devrait permettre de reconnaître et rémunérer :

- des consultations initiales longues par le médecin généraliste ;
- des consultations longues d'expertise par le diabétologue libéral ;
- des consultations et soins paramédicaux aujourd'hui non remboursés (infirmières, diététiciennes, pédicures-podologues, psychologues...) ;
- des séances d'éducation collective de proximité animées par des professionnels médicaux et paramédicaux ayant reçu une formation pédagogique.

Dans un réseau, tous les acteurs doivent acquérir une formation polyvalente afin que chaque intervenant puisse acquérir en plus de son domaine propre des connaissances sur les autres domaines au moins équivalentes à celles du malade lui-même !

Le but n'est pas de transformer le généraliste en « diabétologue » mais de lui apprendre à repérer les patients à risque de complications graves, à recourir aux compétences d'une équipe multiprofessionnelle et à obtenir un changement de comportement durable du patient. Reste que si le changement de

comportement des diabétiques n'est pas facile à obtenir, celui des professionnels de santé est encore parfois plus difficile !

Pour en savoir plus

ANAES. L'évaluation des pratiques professionnelles en médecine ambulatoire. 1993.

Haut Conseil de la santé publique. Réseaux de santé et filières de soins. ADSP 1998;(24).

Varroud-Vial M, et al. How to manage a practical audit ? Diabetes Metab 2000;26:69-74.

École

Lorsqu'un enfant diabétique prend ses repas à l'école, à qui doit-on s'adresser pour régler les problèmes d'heure des repas et de leur composition ?

À la demande des parents, un projet d'accueil individualisé peut être élaboré avec le médecin scolaire, le médecin traitant et la famille. Ce document écrit permet de mettre en place tous les aménagements nécessaires pour concilier les impératifs liés à l'état de santé et à la scolarité (heures des repas, classes transplantées, activités physiques, etc.). Ce projet prévoit également la conduite à tenir en cas d'urgence.

Orientation professionnelle

Un diabétique peut-il être enseignant et de façon plus générale faire partie de la fonction publique ?

Oui. Depuis 1969, le diabète n'est plus une maladie opposable à l'entrée dans la fonction publique. Toutefois, le métier choisi doit être compatible avec l'état de santé ; ce n'est pas le cas des conducteurs de train par exemple.

Les diabétiques insulino-traités ne peuvent pas occuper des postes de sécurité. Comment savoir si le métier est considéré comme tel ?

La notion de poste de sécurité ne se rattache pas au métier lui-même mais aux conditions d'exercice de ce métier. Les emplois où l'on est isolé, où l'on doit travailler en hauteur ou encore travailler sur des machines dangereuses sont des postes de sécurité. Ainsi, une personne diabétique insulinodépendante peut être infirmière si elle travaille en équipe mais serait déclarée inapte si elle devait faire des gardes de nuit seule.

Médecine du travail

Le médecin traitant peut-il donner des informations sur l'état de santé du salarié au médecin du travail si le salarié n'est pas d'accord ?

Non, le secret médical est absolu. Même si le médecin traitant considère que le salarié est en danger ou qu'il représente un risque de danger pour les autres au poste qu'il occupe, il ne peut être délivré de l'obligation du secret médical que par le patient. Mais alors, en cas d'accident, la responsabilité du salarié est engagée.

1. Ancienne directrice de l'Association française des diabétiques (AFD).

Le médecin du travail, qui n'est pas diabétologue, peut-il décider seul de l'incapacité au poste d'un diabétique ?

Oui, le médecin du travail peut demander des examens complémentaires ou l'avis de spécialistes pour se forger une opinion, mais ce n'est pas une obligation. Par contre, le patient peut prendre l'initiative de transmettre au médecin du travail un dossier établi par le diabétologue, s'il est favorable.

Un diabétique déclaré inapte au poste par le médecin du travail et licencié a-t-il droit à une pension ?

Non, ne pas être apte à un poste n'équivaut pas à être inapte au travail. Le diabétique licencié pour incapacité doit s'inscrire à l'ANPE et rechercher un emploi compatible avec son état de santé. Parfois, un stage de reconversion professionnelle est nécessaire.

Doit-on dire que l'on est diabétique à un entretien d'embauche ?

Non, un employeur ne peut demander aucun renseignement sur l'état de santé. Il est toutefois nécessaire d'être prudent, car il est possible que l'employeur pose des questions sur l'état de santé, soit dans un dossier de candidature, soit au cours d'un entretien. Dans ce cas, ces questions étant illégales, on n'est pas tenu d'y répondre.

Droit du travail

Un employeur peut-il refuser l'embauche d'un diabétique du fait de son état de santé ?

Non, l'employeur ne peut préjuger de l'aptitude médicale à un poste quels que soient les renseignements médicaux dont il a connaissance. Seul le médecin du travail, lors de la visite d'embauche, est habilité à déclarer l'aptitude ou l'incapacité.

Un diabétique est-il obligé d'accepter un aménagement ou un changement de poste du fait de son état de santé, entraînant une baisse de salaire et/ou une qualification moins importante ?

Oui, mais seulement si le médecin du travail a déclaré le diabétique inapte au poste qu'il occupait auparavant. Dans ce cas, l'aménagement de poste ou le changement est fait pour éviter le licenciement. Le salarié ne peut donc pas demander à garder les avantages de qualification et/ou de salaire liés au poste qu'il occupait : soit il accepte les nouvelles conditions et il préserve son emploi, soit il refuse et il sera licencié.

Sécurité sociale

Le diabète, en tant que tel, permet-il d'obtenir une pension d'invalidité ?

Non, pour obtenir une pension d'invalidité, il faut justifier d'un taux d'invalidité > à 66 %. Le diabète, à lui seul, ne justifie pas ce taux d'invalidité. Par contre, s'il y a des complications invalidantes ou d'autres pathologies, le taux peut être atteint et la pension d'invalidité accordée.

En cas d'arrêt-maladie lié à l'affection de longue durée (ALD), est-il vrai que les indemnités journalières ne sont pas imposables ?

Oui, les indemnités journalières pour les arrêts maladie prescrits dans le cadre de l'affection de longue durée (ALD) ne sont pas à déclarer aux impôts. Toutefois, il faut vérifier sur l'attestation adressée par la caisse d'Assurance-maladie pour la déclaration des revenus qu'elles ont bien été défalquées. En effet, la CPAM ne doit envoyer le décompte des indemnités journalières à déclarer que pour celles qui sont imposables.

Vie sociale

Un patient diabétique doit-il déclarer son diabète à la commission médicale des permis de conduire de la préfecture ?

Oui, s'il était diabétique avant de passer son permis.

Non, s'il a obtenu son permis avant de devenir diabétique.

Un patient diabétique peut-il être chauffeur de poids lourds, de taxi, d'ambulance et de transport en commun ?

Il est interdit aux diabétiques insulino-dépendants d'exercer ces professions. Pour les diabétiques non insulino-dépendants, leur aptitude physique (acuité visuelle, risque cardiovasculaire) est évaluée.

Un patient diabétique a-t-il intérêt à demander le statut de travailleur handicapé ?

Ce statut n'a que peu d'intérêt pour l'embauche. En revanche, il peut parfois aider à maintenir un emploi au cours de la vie professionnelle.

Le diabète permet-il d'obtenir une allocation adulte handicapé (AAH) ?

Pour obtenir une allocation adulte handicapé (AAH), il faut justifier d'un taux d'invalidité de 80 % et ne pas dépasser un plafond de ressources. Le diabète, à lui seul, ne justifie pas un taux d'invalidité de 80 %, mais ce peut être le cas en présence de complications invalidantes et/ou d'autres pathologies associées au diabète.

Un patient diabétique titulaire d'une allocation adulte handicapé (AAH) peut-il obtenir une allocation compensatrice pour les hypoglycémies liées au diabète ?

Non, l'allocation compensatrice est attribuée aux personnes qui doivent avoir recours à une tierce personne pour effectuer les gestes de la vie quotidienne (se laver, se déshabiller...). Même dans le cas où un diabétique doit faire appel à une tierce personne pour ses déplacements, du fait d'hypoglycémies non ressenties et entraînant une perte de connaissance, cela ne rentre pas dans les critères d'attribution de l'allocation compensatrice.

Un patient diabétique peut-il prendre sa retraite plus tôt du fait de son état de santé ?

On ne peut obtenir une liquidation de la pension de vieillesse qu'à partir de 60 ans. Les diabétiques ne peuvent donc pas être en retraite avant cet âge. En revanche, du fait de leur état de santé, ils peuvent, sous certaines conditions, bénéficier d'un calcul plus avantageux pour le montant de la retraite au cas où ils ne totalisent pas le nombre de trimestres nécessaires, s'ils obtiennent la liquidation de la pension au titre de l'incapacité.

471433 - I - (1,3) - offset 80 - Thomson

Elsevier Masson SAS,
62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux cedex
dépot légal : août 2013

Imprimé en Italie par Legoprint